

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



TESIS DOCTORAL

Recidiva anastomótica post-neoadyuvancia en cáncer de recto:
correlación clínico-patológica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fernando Rivas Navarro

Director

Felipe Ángel Calvo Manuel

Madrid, 2014



Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Radiología y Medicina Física

Programa de Ciencias Radiológicas

**Recidiva anastomótica post-neoadyuvancia en cáncer de
recto: correlación clínico-patológica**

Tesis presentada por el Doctorando

Fernando Rivas Navarro

Para optar al Grado de Doctor

Director: Felipe Ángel Calvo Manuel

Catedrático y Jefe del Departamento de Oncología.

Unidad Docente Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Universidad Complutense de Madrid.

*A mi madre, la mujer que me lo dio todo;
A mi padre, el hombre al que más admiro;
A Rosa, la mujer con la que espero todo.*

PRÓLOGO

Fue en Mayo del 2007 cuando conocí a Fernando Rivas Navarro en el Hospital Carlos Haya de Málaga. Era el día en el que vino a presentarse a nuestro Servicio como nuevo MIR de la especialidad de Oncología Radioterápica, de la cual yo era Tutor de residentes en ese momento. Ya desde el primer momento intuí en él una profunda inquietud profesional (tanto asistencial como investigadora, docente, etc.). Pero es que además Fernando Rivas venía con el aval en cuanto a recomendaciones y orientaciones para el desarrollo de su futura trayectoria profesional, de un reconocido investigador de prestigio, el Dr. Felipe Calvo, Catedrático y Jefe del Departamento de Oncología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Vicedecano de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, que además sería a la postre director de su Tesis.

En el trascurso de su formación como Oncólogo Radioterápico, Fernando Rivas, fue madurando esa inicial inquietud por la investigación, incorporándose de forma progresiva a las líneas abiertas en nuestro centro y realizando posteriormente comunicaciones a congresos, participando en publicaciones sobre diferentes ámbitos de la Oncología, y culminándola ahora con este excelente trabajo de investigación motivo de su Tesis Doctoral.

Como se afirma en el texto, la historia natural del cáncer de recto continúa siendo hoy en día un asunto de gran importancia, con múltiples incertidumbres en cuanto a su evolución, motivo por el que se investiga de forma muy activa. La importancia del cáncer de recto no está exclusivamente relacionada con el conocimiento de los patrones de recurrencia local, sino también con su

repercusión en la calidad de vida de los enfermos que la padecen. En ambos aspectos la recidiva anastomótica juega un rol destacado, dando por ello un sentido de rabiosa actualidad a los resultados, discusión y conclusiones que se presentan en esta Tesis Doctoral.

No me cabe la menor duda de que el fruto de este importante trabajo de investigación no es más que el pistoletazo de salida ante un prometedor futuro profesional dentro del ámbito de la Oncología que se le abre al doctorando. Los cimientos aquí apuntalados, y que me enorgullece haber podido en alguna medida compartir, le van a demandar ahora a Fernando terminar de construir un sólido edificio durante el desarrollo de su carrera como Oncólogo Radioterápico, y estoy firmemente convencido de que así lo hará.

¡Enhorabuena Doctorando Rivas!



Dr. Jorge Contreras Martínez

Especialista en Oncología Radioterápica y Jefe de Estudios del Hospital Carlos Haya. Málaga.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las diferentes personas que me han ayudado a realizar este trabajo comenzando por el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que me abrió las puertas para investigar en sus archivos, a D. José Manuel Peña (“Ne” Peña) que con sus dibujos – inspirados en los realizados por el Dr. Luis Rodríguez Bachiller – ilustró mi presentación, a Dña. Concha Ramírez sin quien no habría podido trabajar tantas veces que llegaba desde Málaga, al Dr. Ismael Herruzo por ayudarme con el manejo del programa estadístico y sobre todo al Prof. Felipe Calvo por confiar en mí y dirigirme en la realización de este trabajo.

También quiero agradecer al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Regional Universitario Carlos Haya, donde comencé mi andadura como médico residente en esta hermosa especialidad. A sus facultativos especialistas, en especial al Dr. Jorge Contreras y el Dr. José María Azcoaga, y a los compañeros residentes, que me ayudaron a entender y comprender los entresijos de la oncología y el papel de la radioterapia en ella.

Y sobre todo a mis pacientes. Ellos que me han entregado su confianza, su esperanza y su sufrimiento, enseñándome compasión, responsabilidad y firmeza. Sin ellos esta tesis no tendría sentido y para ellos va dedicado este esfuerzo, con la esperanza de que ayude a muchos más en el futuro.

Fernando Rivas Navarro

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	17
1.1. GENERALIDADES.	18
1.1.1. <i>EPIDEMIOLOGÍA.</i>	18
1.1.2. <i>ANATOMÍA E HISTOLOGÍA</i>	19
1.1.3. <i>DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.</i>	21
1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.	34
1.2.1. <i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.</i>	35
1.2.2. <i>TRATAMIENTO ADYUVANTE: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.</i>	39
1.2.2.1. <i>Radioterapia +/- quimioterapia postoperatoria.</i>	40
1.2.2.2. <i>Radioterapia +/- quimioterapia preoperatoria.</i>	44
1.2.2.3. <i>Quimio-radioterapia preoperatoria vs. postoperatoria.</i>	52
1.2.3. <i>RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO).</i>	56
1.3. RECIDIVA ANASTOMÓTICA COMO EVENTO EVOLUTIVO.	63
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	68
2.1. JUSTIFICACIÓN.	68
2.2. HIPÓTESIS.	68
2.3. OBJETIVOS.	68
2.3.1. <i>Primario</i>	68
2.3.2. <i>Secundarios</i>	69
3. PACIENTES Y MÉTODOS.	72
3.1. <i>SELECCIÓN DE PACIENTES.</i>	72
3.2. <i>MÉTODOS.</i>	73

3.2.1. <i>PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.</i>	73
3.2.2. <i>ESTIMACIÓN DE RESECCIÓN INTRATUMORAL VIRTUAL</i>	77
3.2.3. <i>REGISTRO DE DATOS Y VARIABLES</i>	78
3.2.4. <i>ESTADÍSTICA.</i>	85
4. RESULTADOS.	88
4.1. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO.	90
4.2. EFFECTOS DEL TRATAMIENTO.	92
4.2.1. <i>DOWNSTAGING Y OBSERVACIONES PATOLÓGICAS.</i>	92
4.2.2. <i>DOWNSIZING.</i>	92
4.2.3. <i>DISTANCIA AL MARGEN DISTAL QUIRÚRGICO.</i>	92
4.3. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS.	94
4.4. HISTORIA NATURAL DE LA RECIDIVA ANASTOMÓTICA POST-NEOADYUVANCIA: PATRÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICO, RESCATE Y EVOLUCIÓN ONCOLÓGICA	96
5. DISCUSIÓN.	106
5.1. EFFECTOS PÉLVICOS POST-NEOADYUVANCIA: RESPUESTA TUMORAL Y CONTROL LOCAL.	106
5.2. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: HISTORIA NATURAL TRAS CIRUGÍA EXCLUSIVA.	108
5.3. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: RADIOTERAPIA PREOPERATORIA.	109
5.4. BIOLOGÍA DE LA LÍNEA ANASTOMÓTICA Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER.	111
5.5. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.	115
5.6. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE	116
6. CONCLUSIONES.	120

7. BIBLIOGRAFÍA.	124
8. RESUMEN EN INGLÉS.	136
9. ANEXOS	
9.1. EL DEVENIR DE LA RADIOTERAPIA EN LA ONCOLOGÍA MODERNA	146
9.2. OTRAS GRÁFICAS Y ANÁLISIS PRACTICADOS	160

INTRODUCCIÓN

*“El esfuerzo no rentable
es la variable más sólida para la
excelencia personal, profesional y social.”
(F. A. Calvo)*

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. GENERALIDADES.

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

Durante el siglo XX la lucha contra el cáncer experimentó grandes avances no sólo en lo que se refiere a los tratamientos, sino a la propia concepción de la enfermedad oncológica. Merecen recuerdo y homenaje todos los que contribuyeron a que hoy en día el cáncer se contemple con otra mirada y a que pese al aumento de su incidencia, su mortalidad haya decrecido en la última década. Según los datos publicados por la Asociación Americana del Cáncer en su revisión del año 2010, la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer, tanto hombres como mujeres, se redujo en los últimos 16 años en un 21% y un 12.3% respectivamente, en probable relación con los programas de evaluación poblacional prospectiva que se han extendido durante esta época. En este descenso los cánceres de pulmón, próstata y colorrecto en hombres, y de mama y colorrecto en mujeres, han supuesto un 80% y un 60% en la reducción de los fallecimientos, respectivamente (1). Cabe destacar cómo en ambos sexos el cáncer colorrectal, que es la tercera neoplasia en incidencia para ambos, es la única que de manera equivalente ha mejorado la supervivencia de las personas que la han padecido.

El cáncer de recto supone cerca del 40% de los casos de carcinoma colorrectal, causando el 9% de las muertes totales por cáncer y el 37% de las muertes por cáncer digestivo. En el año 2010 se diagnosticaron en Estados Unidos 39.670 nuevos casos con un pronóstico estimado de supervivencia a los 5 años del 65-70%, dato variable dependiendo del estadio al diagnóstico (1,2).

Mientras, en Europa, la incidencia de cáncer colo-rectal en el año 2012 fue de 342.100 nuevos casos. Este año en nuestro país se diagnosticaron 32.240 casos y se contabilizaron 14.700 muertes por este tipo de cáncer (3).

Los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch tipo I y tipo II (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) o colitis ulcerosa tienen una mayor incidencia de cáncer colorrectal, aunque sólo representan alrededor del 5–10% de los casos, siendo la inmensa mayoría de estos cánceres de carácter esporádico (2).

Otras circunstancias asociadas a mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal son la presencia de familiares de primer grado con este cáncer, la existencia previa de adenomas vellosos y los antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio o mama.

Por otro lado, se han identificado diversos factores dietéticos que parecen predisponer al cáncer colorrectal que incluyen la obesidad, las dietas hiperproteicas y las dietas pobres en fibra, frutas y vegetales.

1.1.2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La anatomía del recto presenta algunas características propias distintas del resto del colon que determinan un comportamiento diferenciado de los tumores que en ella asientan respecto a los que se desarrollan en otras porciones del intestino grueso. Precisamente su desarrollo inicial surge en el punto en el que éste pierde la cubierta peritoneal, aproximadamente a la altura de S3, a unos 15 cm del margen anal, de manera que la mayor parte del recto queda sin recubrimiento peritoneal.

El recto hace 2 pliegues transversales que clásicamente se han utilizado para dividirlo en 3 segmentos. El pliegue central se encuentra aproximadamente a 11 cm. del margen anal y coincide con el límite del repliegue peritoneal. Esta división clásica del recto comprende tres áreas, que descritas de proximal a distal son: tercio superior (entre 15 y 11 cm), tercio medio (entre 10 y 6 cm) y tercio inferior (entre 5 y 2 cm). El manejo terapéutico puede variar en función de la región en que asiente el componente dominante del tumor. La razón fundamental de esta variabilidad en el tratamiento reside, entre otras razones, en el sistema linfático que rodea esta porción de intestino grueso y su relación con la estructura mesorrectal que lo rodea.

El drenaje linfático del recto se realiza mayoritariamente a través de los ganglios que acompañan a las venas hemorroidales superiores y su transición a la vena mesentérica inferior. El tercio medio e inferior del recto drenan a través de los ganglios de los vasos perirrectales en los ganglios iliacos internos. La parte más distal del recto y la parte superior del canal anal son recogidas por plexos de los vasos pudendos que finalmente drenan a los ganglios de las iliacas internas. Hay que tener en cuenta, que los tumores situados en el canal anal también pueden conectarse con los ganglios inguinales superficiales.

Los ganglios perirrectales situados por encima del pliegue medio del recto drenan exclusivamente a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores. Por debajo de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral y se asocian a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la hipogástrica (iliaca interna) e ilíaca común. Además existe una abundante red linfática en el septo rectovaginal en la mujer y a lo largo de la fascia de

Denonvilliers en el varón. Todos los tejidos extraperitoneales, en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

El mesorrecto es un tejido mesentérico con gran vascularización linfática que rodea al recto y que, como él, deriva del intestino posterior. Alrededor de ambas estructuras se encuentra un plano avascular que es atravesado exclusivamente por los pequeños vasos rectales medios y algunos otros pequeños vasos en su porción más inferior a la altura del punto en el que el esfínter interno se inserta entre los músculos elevadores hasta alcanzar el esfínter externo.

El tipo histológico dominante, alrededor del 90% de los cánceres de recto, corresponde a adenocarcinomas, aunque también se describen otros subtipos histológicos como tumores carcinoides, melanomas, carcinomas epidermoides, leiomiomas y linfomas. Los adenocarcinomas se suelen subclasificar en 3 grados, atendiendo al grado de diferenciación de las células que se observan: bien, moderada y pobremente diferenciados (grados 1, 2 y 3 respectivamente). Los adenocarcinomas moderadamente diferenciados son los más frecuentes.

1.1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.

Los programas de cribado y diagnóstico precoz han disminuido la mortalidad por carcinoma colorrectal. Estas iniciativas que incluyen como primera herramienta el diagnóstico de sangre oculta en heces, han modificado el perfil de presentación clínica de muchos de estos pacientes. Generalmente los tumores rectales sintomáticos se suelen asociar a rectorragia y tenesmo, siendo frecuente la disminución en el calibre de las heces. La exploración digital del recto – también llamada tacto rectal – ha sido el método más utilizado para

evaluar el estadio tumoral y debe seguir siendo parte de las maniobras diagnósticas iniciales a considerar ante una sospecha de neoplasia rectal.

El diagnóstico de certeza del cáncer de recto se establece mediante biopsia y confirmación histológica de la lesión sospechosa obtenidas en la rectosigmoidoscopia. En los pacientes diagnosticados de cáncer de recto es fundamental descartar la presencia sincrónica de otras lesiones en otras localizaciones del colon, lo que impone a una evaluación completa del mismo mediante colonoscopia flexible.

El estadio es el factor determinante en el enfoque terapéutico y la estimación del pronóstico en estos pacientes. Es primordial establecer, una vez alcanzado el diagnóstico clínico de sospecha y su confirmación diagnóstica, una estadificación clínico-patológica rigurosa y exhaustiva. El pronóstico del cáncer de recto está relacionado fundamentalmente con el nivel de penetración del tumor en la pared intestinal, la presencia o ausencia de afectación ganglionar y la existencia de metástasis a distancia.

La estadificación del cáncer de recto sigue las reglas generales del sistema de clasificación TNM, que para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la evaluación de tres componentes: **T** – La extensión del tumor primario; **N** – La ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas; **M** – La presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Esta categorización se realiza según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en cuya 6ª edición (4) establece la clasificación por estadios del cáncer de recto como se especifica en la Tabla 1.

CÁNCER COLORRECTAL	
Tumor primario (T)	Estadificación
Tx: No puede evaluarse T0: No hay señales de tumor primario Tis: Tumor in situ T1: Tumor invade la lámina propia o la submucosa T2: Tumor invade la muscular propia o subserosa T3: Tumor atraviesa la serosa (grasa perirrectal) T4: Tumor invade estructuras adyacentes	ESTADIO 0 TisN0M0 ESTADIO I T1-2 N0M0 ESTADIO II IIA – T3 N0M0 IIB – T4 N0M0 ESTADIO III IIIA – T1-2 N1M0 IIIB – T3-4 N1M0 IIIC – Cualquier T N2M0 ESTADIO IV Cualquier T y N, M1
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx: No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales N2: Metástasis en > 3 ganglios linfáticos regionales	
Enfermedad a distancia (M)	
Mx: No puede evaluarse las metástasis a distancia M0: No hay metástasis a distancia M1: Existencia de metástasis a distancia	
Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer colorrectal	

La estadificación clínica, (cTNM) que se basa en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscópica y en los estudios de imagen, se utiliza fundamentalmente para decidir el tratamiento inicial más adecuado, y en particular para identificar los tumores localmente avanzados que se van a beneficiar de la terapia adyuvante (en particular neoadyuvante).

La exploración física sigue siendo el primer método a emplear en la estadificación clínica del tumor, y el tacto rectal su principal herramienta. El tacto rectal es una técnica muy simple que resulta muy útil en la caracterización del tumor, estimación de la altura a la que se encuentra en relación con el margen anal, su morfología y su relación con otras estructuras pélvicas contiguas. No obstante, depende mucho de la experiencia del explorador, además no aporta información relevante sobre la afectación en profundidad y resulta

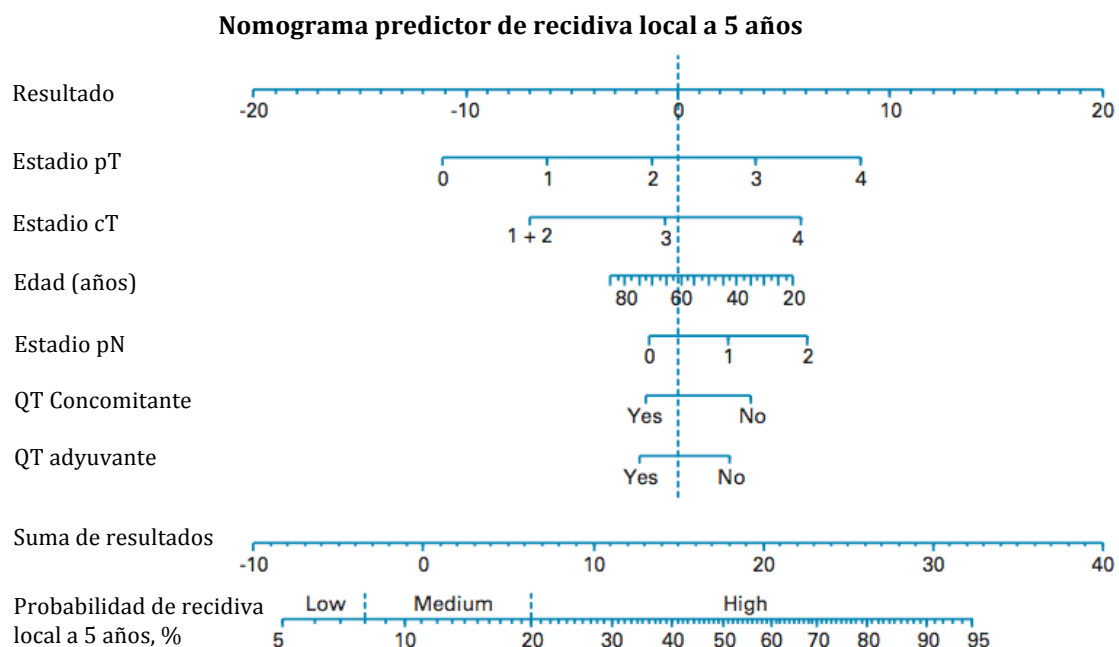
muy complejo para distinguir los tejidos afectados por tumor de los tejidos fibróticos (5,6). Existe una dificultad añadida en evaluar tumores que se encuentren o se extiendan por encima del tercio medio rectal y la dependencia de la habilidad y longitud digital del explorador.

En los últimos años se ha tratado de añadir el método de imagen empleado para la estadificación tumoral mediante un prefijo – al igual que se emplea con la ecografía endorrectal (uTNM) – para de este modo especificar los resultados descritos en los diferentes estudios. Así se ha propuesto añadir el prefijo “ct” o “mr” al estadio TNM si se ha utilizado la TC o la RM, respectivamente (7).

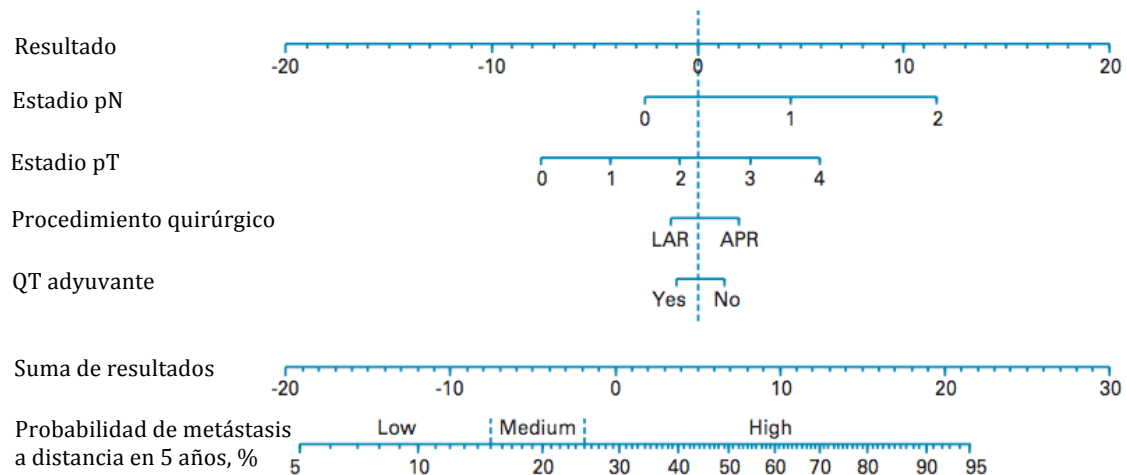
El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico. Este análisis debe ser minucioso registrando pormenorizadamente el tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral, el número de ganglios linfáticos extirpados y cuántos de ellos presentan células tumorales en su interior si las hubiera (metástasis ganglionar), las distancias de referencia y el estado de los márgenes quirúrgicos (proximal, distal y radial), el estado del mesorrecto (integridad de la fascia) y el grado de regresión tumoral en los tumores que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia preoperatoria. En este último caso se recomienda añadir el prefijo “y” (“yatrogenic”) al estadio pTNM (ypTNM) para diferenciarlos de aquellos que han sido abordados directamente con resección quirúrgica sin ningún tipo de terapia neoadyuvante. El estadio patológico y el estado de los márgenes de resección son los factores pronósticos más importantes en los pacientes con cáncer de recto, siendo de gran utilidad estimar las probabilidades de control de la enfermedad a largo plazo y guiar las

recomendaciones de tratamiento adyuvante.

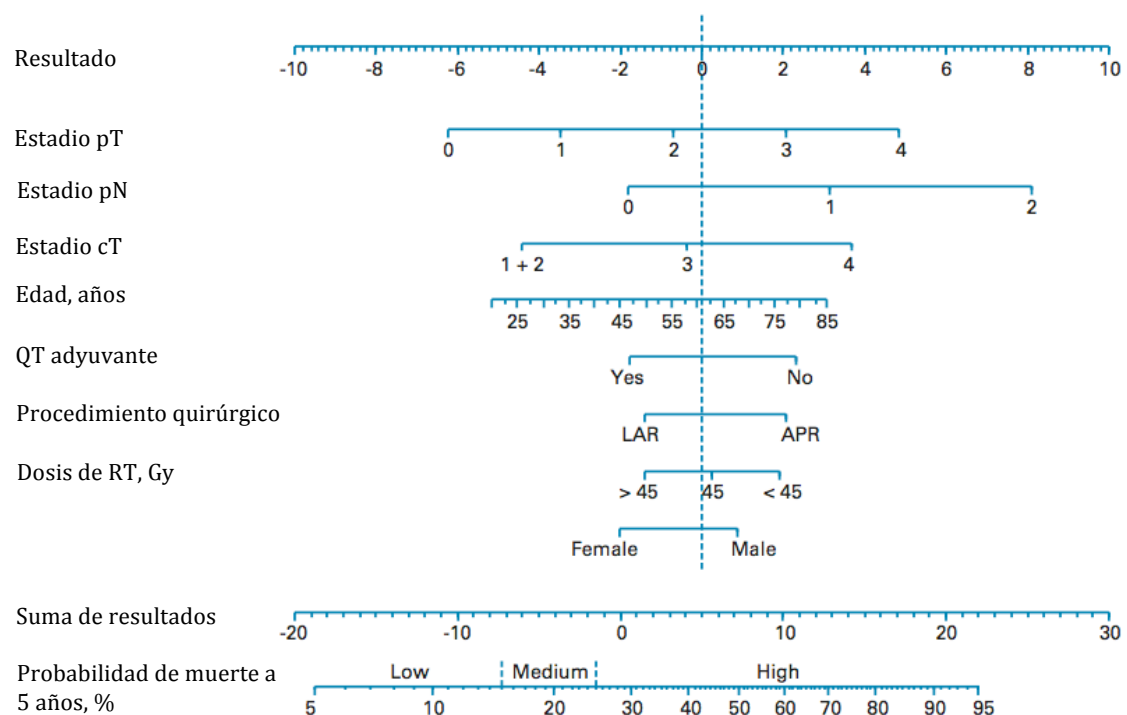
Recientemente V. Valentini y cols. (8) han propuesto un nomograma para predecir recidiva local, metástasis a distancia y supervivencia local en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado basándose en los ensayos clínicos europeos randomizados llevados a cabo en las últimas décadas. Esta herramienta de predicción es decisiva para la práctica clínica en la oncología moderna para adaptar las recomendaciones terapéuticas en cada paciente de manera individualizada.



Nomograma predictor de metástasis a distancia en 5 años



Nomograma predictor de supervivencia global



Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en su 3ª edición, recomiendan la siguiente secuencia diagnóstica:

1. Diagnóstico de certeza:

- Recto-sigmoidoscopia, con biopsia

2. Diagnóstico de extensión:

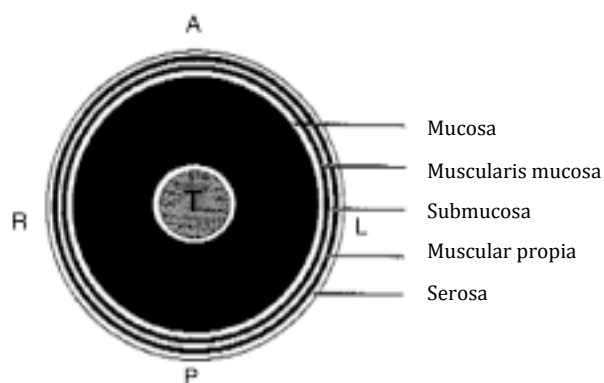
- Analítica sanguínea con hemograma, perfil bioquímico, y coagulación
- Determinación de marcadores tumorales (CEA)
- TC tóraco-abdomino-pélvico
- Ecografía endorrectal (EER) / RM pélvica con bobina endorrectal
- Tomografía por emisión de positrones (PET) (en casos seleccionados).

Las imágenes 1-3 muestra la estadificación rectal mediante Ecografía endorrectal y Resonancia Magnética.

La **Tomografía Computerizada (TC)** tiene una precisión para predecir el grado de afectación mural en profundidad (T) de en torno a un 73% y para determinar la afectación ganglionar (N) de un 66%. No obstante la principal limitación de la TC es que no permite diferenciar las distintas capas de la pared rectal y en ocasiones discrimina inadecuadamente la afectación de la grasa perirrectal. Asimismo, la afectación ganglionar sólo se puede identificar en caso de adenopatías con un cierto tamaño (>1 cm), de manera que se asume una incertidumbre diagnóstica para ganglios más pequeños. Por contra, la TC es muy

útil para determinar la posible afectación de órganos contiguos, así como la diseminación a distancia.

La evaluación la pared rectal, que con la TC es infravalorada, se optimiza con la **Ecografía Endorrectal (EER)**. En ella los 5 estratos distintos de la pared se ven como una alternancia de capas hiperecogénicas (la primera, la tercera y la quinta) e hipoeconógenas (la segunda y la cuarta) que corresponden a su arquitectura histológica: las primera corresponde a la mucosa, la segunda a la muscularis mucosa, la tercera a la submucosa más la interfase con la muscular propia, la cuarta a la muscular propia y la quinta a la serosa y la grasa perirrectal.



Modelo anatómico de cinco capas visto en EER. Se observan tres capas hiperecogénicas (blancas) y dos hipoeconógenas (negras).
A: anterior; L: izquierda; P posterior; R: derecha

La EER alcanza una precisión para determinar el estadio T entre un 63% y un 94% con una media del 80% y entre un 64% y un 76% para determinar el estadio N (9-11). La fiabilidad es dispar pues tiende a sobreestimar el tamaño tumoral (T) y a infraestimar el estadio ganglionar si estos ganglios se encuentran muy alejados del transductor o existe afectación circunferencial extensa. Además la EER tiene una interpretación subjetiva añadida debida a la variabilidad interobservador. Sin embargo la EER no deja de ser una técnica que aporta una

valiosa información sobre el estadio T, principalmente en estadios tempranos, a pesar de tener limitaciones para evaluar la invasión de la muscular propia (11) y para realizar una valoración completa en tumores estenosantes no franqueables por el transductor y situados a más de diez centímetros del margen anal.

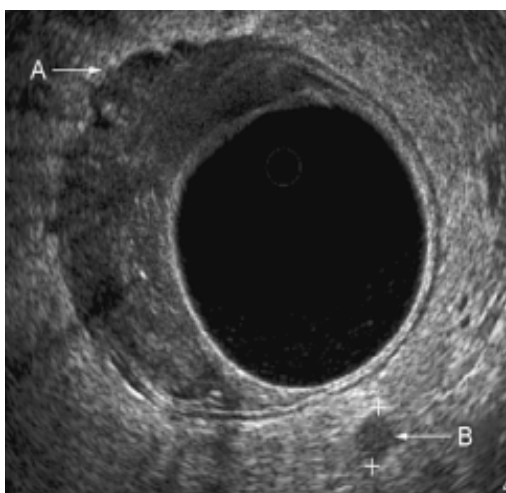


Imagen 1. Muestra de lesión rectal uT3N1 por afectación de todas las capas de la pared rectal y afectación de la grasa perirectal (A). También se aprecia un ganglio linfático (B) en localización posterior e izquierda dentro del mesorrecto.

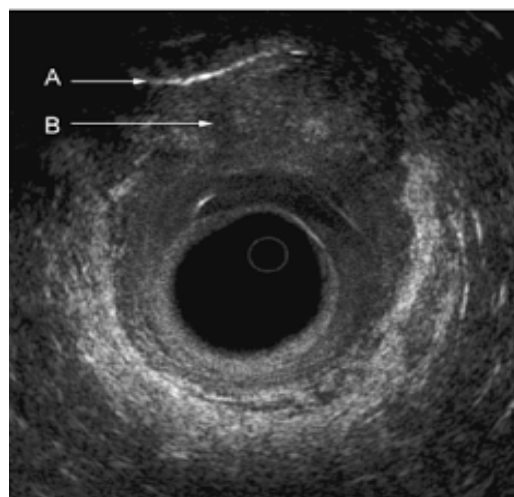


Imagen 2. Esta imagen muestra una lesión T4 en la región distal del recto y porción superior del canal anal que se extiende a la vagina. La línea hiperecoica (A) que se observa en la porción anterior representa el dedo del examinador dentro de la vagina, y la imagen hipoeoica anterior (B) muestra el tumor invadiendo la vagina.

La mejor estimación posible de la afectación ganglionar sigue siendo motivo de controversia. Recientes metaanálisis confirman que la EER es ligera pero no significativamente superior a la TC y la RM (12). Por ello, y por ser una técnica barata y accesible, sigue teniendo una influencia destacable en la estadificación ganglionar del tumor.

La **Resonancia Magnética (RM)** se ha convertido en el *gold standard* en la estadificación del cáncer de recto por a su precisión en la definición de la invasión mural en profundidad, a la determinación del margen de resección circunferencial y a la identificación de ganglios mesorrectales afectados. Además, a diferencia de la EER, no tiene variabilidad interobservador y no está limitada por la morfología del tumor (p.e. estenosante) (11). Es superior a la TC en cuanto a la definición de los tejidos y consigue una precisión del 92% para el grado de invasión en profundidad y del 74% para la detección de afectación ganglionar (9-11).

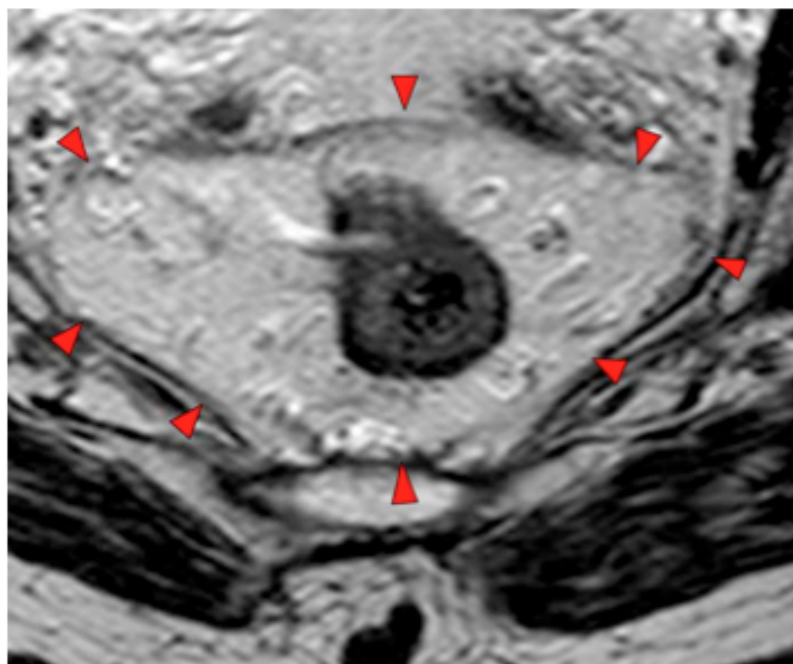


Imagen 3 sobre un corte axial de RM de alta resolución en T2 donde se observa una lesión rectal y se muestra marcado con flechas rojas la fascia propia del mesorrecto que corresponde al margen circunferencial de resección quirúrgico.

La limitación en el diagnóstico diferencial de la naturaleza de las adenomegalias ha impulsado cambios de criterio la última década en la interpretación de las imágenes obtenidas y a desarrollar nuevos contrastes que

permitan a una mejor discriminación diagnóstica. Por un lado se ha superado la interpretación clásica del tamaño para catalogar a los ganglios como patológicos o no, y se han introducido valoraciones sobre la morfología y los cambios de señal. Los nuevos contrastes paramagnéticos que incluyen micropartículas derivadas del hierro que son captadas exclusivamente por el sistema reticuloendotelial de los ganglios linfáticos sanos han permitido identificar una especificidad en el diagnóstico del 96% (11). En los últimos años, con la implantación de la RM con bobina endorrectal, se ha conseguido una mayor precisión diagnóstica en la estadificación T y N, equiparándose en sensibilidad y especificidad a la Ecografía Endorrectal (aunque con la misma limitación en los tumores estenosantes).

En conclusión, la EER y la RM son en la actualidad los métodos diagnósticos más eficientes para la estadificación clínica de los tumores de recto, con una alta sensibilidad y especificidad, pero más costo-eficiente en el caso de la EER.

Por último hay que recordar que la re-estadificación tras tratamiento radioquimioterápico previo a la cirugía plantea problemas de interpretación – especialmente en los casos con ganglios patológicos y en el proceso fibrosis/edema mural rectal reparador – con cada una de las pruebas descritas. La fibrosis reparadora y el edema radioinducido de los tejidos tratados y las variaciones en dimensionalidad de las estructuras “T” y “N” son retos pendientes de la imagenología médica actual. Esta es la razón por la que la valoración de la respuesta post-neoadyuvancia (a través del descenso de estadificación o *downstaging*) se reserve a la descripción de los hallazgos quirúrgicos y a la estadificación patológica definitiva.

En este sentido, la **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**, en especial los actuales híbridos (PET-TC y PET-RM) aportan información sobre la respuesta al tratamiento antes que ésta se traduzca en cambios morfológicos en el tumor. De este modo ayudan a discriminar la respuesta clínico-radiológica tras el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia preoperatoria. Los estudios publicados que han intentado analizar la precisión de la PET como método de estadificación prequirúrgica, han comunicado hasta el momento resultados dispares. El componente TC del PET-TC asegura su nivel de precisión diagnóstica morfológica. Sin embargo se ha demostrado que la identificación de respuesta metabólica del tumor al tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico asociado a la supervivencia global y predictivo de respuesta histológica (infraestadificación) (13).

En esta línea, Capirci y cols. comunicaron en 2007 resultados prometedores tras la realización de un estudio PET-TC previamente y 6 semanas después a la radioquimioterapia como método de evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia. Se observó una sensibilidad del 81%, una especificidad del 79%, con un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 89% y alcanzando una precisión global del 80% (14).

En la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calvo y cols. en 2010, evaluaron la eficacia del ^{18}F -FDG PET-TC en la estadificación y reestadificación de pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, y su potencial para predecir respuesta patológica con análisis selectivo de las metástasis ganglionares. Para evaluar la respuesta a neoadyuvancia se comparó el SUV pre y post-tratamiento (difSUV). Se comprobó

que valores de $\text{difSUV} \geq 4$ (SUV pre/post-neoadyuvancia) constituían el parámetro más eficiente para el diagnóstico con una sensibilidad del 45.8%, una especificidad del 86.2%, un valor predictivo positivo del 73.3% y un valor predictivo negativo del 65.7%, demostrando que pacientes con valores de $\text{difSUV} < 4$ experimentaban mayor incidencia de progresión de la enfermedad (15).

En una actualización muy reciente Calvo y cols. (16) han evaluado prospectivamente a 38 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (cT3-4 o N+) y seguimiento a largo plazo, a los que se les realizó una PET-TC antes y después de la neoadyuvancia. Estimando respuesta metabólica tumoral como $\text{difSUV}_{\text{max}} < 4$ y una $\text{difSUV}_{\text{max}}\% < 65\%$, se objetivó que existía una diferencia estadísticamente significativa en SLE y SG a 5 años favorable a los pacientes que habían demostrado mayor grado de respuesta metabólica tumoral (SLE 94.1% vs 51.6% $p=0.003$; SG 94.1% vs 65% $p=0.02$). En este grupo de pacientes se valida evolutivamente que una $\text{difSUV}\% < 65\%$ se correlacionaba significativamente con la recurrencia y la supervivencia a largo plazo (HR=5.95, $p=0.02$ para la SLE; HR=5.26, $p=0.04$, para la SG).

Estos datos indican que la PET (PET-TC) puede ser una herramienta potencialmente útil para la cuantificación y determinación de la respuesta tumoral previamente a la cirugía, para evaluar el pronóstico a largo plazo, así como un elemento fundamental dentro del estudio de extensión para la detección de metástasis ocultas sistémicas (17), pudiendo contribuir a la optimización del tratamiento y la personalización de la asistencia de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (16).

1.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.

Los datos epidemiológicos que rodean a esta enfermedad señalan que en los últimos 16 años se ha comprobado un avance progresivo en diagnóstico y terapéutica (1).

Entre los avances terapéuticos de los últimos tiempos la cirugía no ha dejado de ser nunca el componente decisivo para la curación de la enfermedad, a la que se han añadido el complemento de otras modalidades terapéuticas. Las técnicas quirúrgicas y su progresiva difusión para el aprendizaje y desarrollo normalizado en la calidad, favorecidos hoy en día por la globalización social e informática, permiten a los cirujanos formarse e intercambiar conocimientos de una manera mucho más eficiente y transversal que antaño. Esto conlleva la elaboración de estudios multicéntricos que mejoran la práctica asistencial y repercuten en la atención integral del paciente. Los avances en tratamientos adyuvantes han sido decisivos, en particular en radioterapia y quimioterapia. Su contribución ha complementado a la cirugía y a día de hoy su valor no es discutido. Existe, sin embargo, un amplio margen de mejora en el abordaje multidisciplinar del cáncer de recto.

Es evidente que la prolongación de la supervivencia implica como objetivo asociado la mejora de la calidad de vida. El principio de no maleficencia, toda vez que el de beneficencia haya sido culminado con éxito, cobra un cariz fundamental con un concepto de “calidad de vida” evolucionado – sin expectativas de límite aparente – con respecto al de hace 50 años. La funcionalidad, la estética, el sufrimiento, la muerte, juegan hoy un papel diferente al que tenían no hace mucho, y cambiar el curso de las enfermedades

que antaño suponían una ruptura con la sociedad y la existencia, es hoy el reto médico más apasionante del siglo XXI. Como ejemplos de referencia pueden citarse los trabajos que impulsaron la cirugía conservadora en cáncer de mama que han consolidado resultados extraordinarios cambiando el paradigma de la mutilación: “del máximo tratamiento tolerable al mínimo tratamiento eficaz”, en palabras del Prof. Umberto Veronesi. Esfuerzos similares han logrado la conservación laríngea funcional y anatómica en los tratamientos de tumores glóticos. En ambos la participación de la radioterapia ha tenido un papel fundamental. En este trabajo de tesis doctoral se recrea un paradigma similar en el entorno del cáncer de recto distal con compromiso potencial del complejo esfinteriano ano-rectal.

1.2.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La cirugía es un pilar fundamental y decisivo en el tratamiento del cáncer de recto. Su objetivo es resear el tumor macroscópico con márgenes adecuados (distal, proximal y radial), incluyendo además las áreas con riesgo de infiltración microscópica que suponen áreas de alto riesgo de recidiva, y que fundamentalmente son los ganglios regionales el espacio linfovascular (mesorecto) y los tejidos perirrectales.

En cuanto a los procedimientos quirúrgicos, se pueden distinguir dos técnicas principales: la resección anterior del recto mediante la escisión del tumor con margen de seguridad y anastomosis colorrectal, y la resección abdomino-perineal mediante extirpación completa del recto del aparato esfinteriano anorrectal y tejidos adyacentes pélvicos-perirrectales con derivación funcional del tránsito intestinal mediante colostomía.

El uso de una técnica u otra ha dependido clásicamente de la localización del tumor en el recto. Por regla general, los tumores localizados en tercio medio y superior son candidatos a una resección anterior, mientras que los de tercio inferior requieren una resección abdomino-perineal para asegurar la radicalidad de los márgenes. No obstante existen variantes técnicas que consiguen practicar resecciones anteriores bajas o ultrabajas en lesiones localizadas en tercio inferior. Cabe mencionar que varios estudios han definido como una variable independiente en los resultados evolutivos del tratamiento quirúrgico la experiencia del cirujano en la resección del cáncer colorrectal (18).

La experiencia del cirujano está apoyada por los avances técnicos en la instrumentación, como las grapadoras automatizadas empleadas para anastomosis, y sobre todo de las terapias neoadyuvantes, que han propiciado que las intervenciones quirúrgicas hayan evolucionado junto con el criterio estratégico médico interdisciplinar. La preservación de la función esfinteriana se ha convertido, con el impulso de los tratamientos multimodales, en un objetivo relevante, aunque la selección de los pacientes candidatos a la misma sigue siendo hoy motivo de debate en la interpretación de los datos generados en investigación clínica prospectiva.

En la evolución clínico-terapéutica más reciente el factor más celebrado y revolucionario ha sido la introducción de la escisión mesorrectal total (ETM). Este paso, iniciado a finales de los años 70, tenía como objetivo fundamental la mejora de calidad de vida mediante la reducción de la práctica de colostomías sin merma en la supervivencia. Heald publicó en una observación pionera en 1982 su hipótesis de que el tejido mesorrectal constituía una unidad anatómica

identificable y su extirpación pudiera estar relacionado con las recidivas locales (19).

El mesorrecto, tal y como se ha mencionado en la descripción anatómica, es un tejido mesentérico con gran vascularización linfática que rodea al recto y que, como él, deriva del intestino posterior. Alrededor de ambas estructuras se encuentra un plano avascular que es atravesado exclusivamente por los pequeños vasos rectales medios y algunas otras estructuras vasculares menores en su porción más inferior a la altura del punto en el que el esfínter interno (visceral) se inserta entre los músculos elevadores hasta alcanzar el esfínter externo (somático). Esta distribución hace quirúrgicamente posible la escisión completa del mesorrecto intacto permitiendo dejar una porción de tubo rectal distal no traumatizado que facilita la práctica de una sutura anastomótica ultrabaja hasta unos 3-5 cm del margen anal (20).

Cabe recordar que históricamente la tasa de recidiva local en los tumores de cáncer de recto era de un 15-45%. Esto motivó la práctica de resecciones quirúrgicas extensas con márgenes muy amplios (de hasta 5 cm en las recomendaciones iniciales) para garantizar una escisión completa de la enfermedad tumoral.

En refuerzo de la hipótesis generada por Heald, Quirke y cols. publicaron en 1986 un estudio que consolidaban los conocimientos adquiridos en torno al interés del mesorrecto e investigaba selectivamente en las vías de diseminación tumoral a nivel local. En su trabajo Quirke y cols. señalaron un aumento significativo de la tasa de recidiva local en los pacientes con afectación tumoral del margen radial (79%) respecto de los que no tenían dicha afectación (10%),

indicando que el mesorrecto era un lugar anatómico de alto riesgo de recidiva post-resección del cáncer de recto (21).

Esto impulsó el desarrollo de protocolos de preservación de esfínteres practicando una resección anterior (RA) con excisión total del mesorrecto (ETM) siempre que el tumor no invadiera de forma macroscópica el ano. Este procedimiento mejoraba notablemente las complicaciones quirúrgicas, anastomóticas y la calidad de vida de los pacientes. Era imperativo para la extensión sistemática a la práctica clínica demostrar su no inferioridad en términos de supervivencia libre de enfermedad y global respecto a los procedimientos súper-radicales y de resección extendida contemporáneos (principalmente se entendía como cirugía radical la realización de AAP).

Nuevamente, R. Heald publicó un trabajo revolucionario en el que mostraba mejoras en control local y supervivencia global en los pacientes intervenidos siguiendo un protocolo quirúrgico estricto (reglado) de escisión mesorrectal. De 115 pacientes intervenidos con intención curativa mediante RA+EMT por el Dr. Heald, sólo 3 desarrollaron recidiva local (2,3%) por lo que el riesgo acumulado de padecer una recidiva local a 5 años fue del 3.7%. Ninguna de estas recidivas fue en la anastomosis. En cuanto los datos de supervivencia, la tasa corregida de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) fueron del 81.7% y 87.5% respectivamente (la SG según estadificación de Dukes fue A 94%, B 87%, C 58%). No se encontró correlación entre la SLE y la localización del tumor ni la distancia al margen distal. Y tampoco se encontró ninguna influencia en la supervivencia en relación al margen quirúrgico empleado (20).

Sin duda alguna este trabajo impulsó nuevos conceptos sobre las vías de diseminación tumoral a nivel pélvico. Permitió entender las rutas por las que la enfermedad buscaba su persistencia local y se abría camino al resto del organismo. Este descubrimiento fue punto de partida para numerosos trabajos que estudiaron su asociación con la radioquimioterapia en el cáncer de recto. Era evidente que, con los conocimientos adquiridos con anterioridad los cánceres localmente avanzados podían beneficiarse de forma determinante. Se diseñaron ensayos para investigar las características óptimas de la radioterapia (dosis, volumen, fraccionamiento) y junto con la secuencia de uso de las modalidades terapéuticas.

1.2.2. TERAPIA ADYUVANTE: RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.

La radiosensibilidad del cáncer de recto es un hecho bien conocido con origen en la práctica asistencial y validado por años de experiencia clínica y publicaciones con resultados alentadores. El modelo clínico probablemente más fiable para investigar este aspecto es la evaluación del descenso de estadificación patológica (*downstaging*) en ensayos controlados que emplean radioterapia preoperatoria. La adición de quimioterapia al tratamiento radioterápico ha tratado de aumentar la tasa de respuestas objetivas, medidas en escalas de regresión histológica objetiva.

Este hecho se apoya en los modelos teóricos de radiosensibilización y, de un modo muy evidente, en los resultados clínicos obtenidos con quimioirradiación preoperatoria: se han identificado tasas de respuesta patológicas completas (pT0) en el entorno del 15-35%, mientras que con radioterapia exclusiva oscilan entre 0-10%. Esta observación, junto con la

evidencia de que la radioterapia postoperatoria con 5-FU simultáneo en infusión continua mejora significativamente la supervivencia en estadios B2-C, permiten sugerir que si el cáncer de recto es relativamente sensible a radioterapia exclusiva, lo es significativamente más a la radioquimioterapia concomitante.

Los objetivos de los esquemas de tratamiento adyuvante son múltiples. El principal es el de aumentar el control local y la supervivencia global (con tolerancia aceptable). El descenso de estadificación con la finalidad de facilitar la cirugía conservadora de esfínter anorrectal es otro objetivo clínicamente valioso de los programas terapéuticos neoadyuvantes. Es posible especular que ambos objetivos estén ligados a un efecto de disminución de la implantabilidad y viabilidad celular tumoral (local y sistémica) inducido por la quimioirradiación.

1.2.2.1. Radioterapia +/- quimioterapia postoperatoria.

Desde el principio del siglo XX se estudia la acción de las radiaciones ionizantes en los tejidos vivos. De esta interacción nace la radiobiología que investiga los mecanismos involucrados en la lesión biológica por radiación ionizante sobre las células en las que actúan, y que conducen a cambios moleculares. Estos cambios se engloban en dos grandes grupos: los directos y los indirectos. Los primeros son los daños producidos directamente en el ADN y conducen a irreversibilidad biológica con muerte celular. Los segundos responden a la acción de las radiaciones ionizantes sobre el resto de componentes del medio celular (fundamentalmente H₂O) y sus alteraciones (principalmente la generación de radicales libres), que conlleva indirectamente a la inutilización del ADN para la replicación celular (22). Evidentemente los procesos que se desencadenan son, aún hoy, motivo de investigación y por tanto

la extensión sobre los mismos no se justifica en un análisis de efectos en un modelo radiobiológico clínico como la postneoadyuvancia en cáncer de recto. Pero mencionarlos no es baladí, pues conocer las raíces de la acción de los tratamientos permite entender el devenir de las enfermedades.

Durante los años 60 y 70 se investigó con fármacos que pudieran proteger a los tejidos sanos de los efectos nocivos de las radiaciones, que hasta entonces apenas jugaban un papel significativo en la terapéutica médica. Estos estudios, motivados por los temores que entonces existían porque se desarrollara una guerra nuclear a nivel mundial, identificaron numerosos fármacos que influían bien para proteger, bien para sensibilizar aún más a las células a la acción de la radiación ionizante. Conforme avanzaban los años, y la amenaza de conflicto armado se desvanecía, las aplicaciones de estos descubrimientos comenzaron a enfocarse a campos de investigación sobre células tumorales. No fue hasta principios de los años 80 cuando se planteó la hipótesis sobre el efecto sinérgico de la quimioterapia con la radioterapia, como se había observado previamente en modelos *in vitro*. Nacían los radiosensibilizadores de uso clínico y su aplicación se extendió conforme los avances científicos incorporaron su potencial (23-25).

Precisamente en la década de los 80 tuvo lugar el primer estudio que comparaba el tratamiento de radioterapia postoperatoria, con o sin quimioterapia asociada, en el cáncer de recto. El estudio, realizado por el *Gastrointestinal Tumor Study Group*, reclutó y analizó 227 pacientes que prospectivamente se randomizaron a cuatro grupos tras ser intervenidos con intención curativa. Los grupos a estudio eran: no recibir tratamiento adyuvante,

radioterapia adyuvante exclusiva, quimioterapia adyuvante exclusiva, radioquimioterapia concomitante. Tras cinco años de seguimiento se observó que la tasa de recidiva era mayor en el grupo que no recibió tratamiento adyuvante alguno frente al que recibió radioquimioterapia concomitante (55 vs 33% $p<0.05$), además el tiempo a la recaída se prolongaba en los pacientes que recibían tratamiento combinado respecto a los otros tres grupos ($p<0.04$) (26).

Estos resultados no modificaron la mentalidad imperante, que consideraba la radioterapia postoperatoria como el tratamiento convencional recomendable tras la cirugía. El *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG-Mayo 794751) (27) diseñó un estudio en el que trataba de detectar si la combinación de radioterapia y quimioterapia postoperatoria (régimen basado en 5-FU) superaba a la radioterapia postoperatoria exclusiva en control local y supervivencia. Se publicaron los resultados con una mediana de seguimiento superior a 7 años. El tratamiento adyuvante combinado lograba una reducción del 34% de las recaídas tumorales ($p=0,002$) – reducción del 46% de recidiva local y del 37% de metástasis a distancia – así como una reducción del 36% en las muertes por cáncer ($p=0,007$) con un aumento significativo de la supervivencia global a 5 años (55% vs. 40%).

Pocos años después, O'Connell y cols. (28) investigaron un esquema de administración de la quimioterapia en combinación con radioterapia que fuera más activo y menos tóxico. Para ello diseñaron un estudio (NCCTG 864751) en el que distribuyeron aleatoriamente a 660 pacientes en dos brazos de tratamiento de radioquimioterapia postoperatoria con 5-FU: un brazo recibió el 5-FU en bolus (500 mg/m²) concomitante a la radioterapia en dos ciclos de 5 días en la 1ª

y 5ª semana de tratamiento, y en el otro brazo se administraba en infusión continua (225 mg/m²) durante todo el periodo de irradiación. Se demostró una reducción de la tasa global de recaída (de 47% a 37%; $p=0,01$) y de metástasis (de 40% a 31%; $p=0,03$) en el esquema con infusión continua. Asimismo, se identificó un aumento significativo del tiempo a la recaída y un beneficio en supervivencia global a los 4 años del 10% (70% vs. 60%) en la administración farmacológica mediante infusión continua. Aunque se detectó una disminución de la incidencia de recaída local, ésta no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido al limitado número de eventos locales observados.

El *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) con el Protocolo R-01 (29), reclutó 555 pacientes entre 1977 y 1986 con la intención de dilucidar el papel de la radioterapia exclusiva en comparación con la cirugía y la quimioterapia postoperatoria. Los grupos de aleatorización fueron: 1) no tratamiento postoperatorio, 2) radioterapia postoperatoria, y 3) quimioterapia postoperatoria (Semustina, Vincristina y 5-FU). Tras 5 años de seguimiento se publicaron los resultados en los que se identificó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en el grupo de quimioterapia postoperatoria frente al grupo control, así como también de la supervivencia global. Curiosamente este beneficio en supervivencia sólo se observaba en los varones tras el análisis de subgrupos. La radioterapia postoperatoria mostraba una tendencia al aumento del control local sin trasladarse a un beneficio en la supervivencia, respecto a cirugía exclusiva.

Posteriormente, el NSABP publicó su ensayo R-02 (30), donde no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global y

supervivencia libre de enfermedad, mientras que sí se identificó un efecto de promoción del control pélvico tumoral (8% vs. 13%; $p=0.02$) en el grupo de tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia respecto a quimioterapia exclusiva. Los autores argumentaron que el beneficio en el control local sería clínicamente suficiente para recomendar la generalización de la irradiación postoperatoria en cáncer de recto localmente avanzado.

En 1990, la Conferencia de Consenso del *National Institute of Health* norteamericano (31) recomendó el tratamiento adyuvante con la combinación de radioterapia y quimioterapia tras cirugía radical en cáncer de recto localmente avanzado (estadios II y III). Para establecer esta indicación se apoyó en la opinión del panel de expertos y en los resultados de los estudios descritos anteriormente. Se especificó que en cáncer de recto no sólo se debe tener en cuenta la supervivencia libre de enfermedad y global, sino también el control local como evento clínicamente significativo, ya que la recidiva locorregional es frecuente en estos tumores y supone una gran morbilidad para el paciente, sin tratamiento eficaz después de su aparición.

1.2.2.2. Radioterapia +/- quimioterapia preoperatoria.

Quizás uno de los aspectos más determinantes en el abordaje multidisciplinar del cáncer de recto localmente avanzado fue favorecer el tratamiento preoperatorio. Siguiendo un razonamiento lógico se tiende a pensar que la escisión del tumor, origen de la enfermedad y causa del padecer del enfermo, debe ser la primera actuación en el tratamiento de enfermedad oncológica.

A los médicos y a los investigadores se nos olvida muchas veces que el

impacto no sólo físico, sino emocional que padecen las personas cuando se les diagnostica un cáncer suele conducir a pensamientos más prácticos y resolutivos. Por ello hacer entender a una persona que el tumor que crece dentro de su organismo no debe extraerse de inmediato, sino que debe esperar a que le administremos otros tratamientos antes porque va a ser beneficioso a largo plazo, no deja de ser un propósito harto complejo. Y modificar ese pensamiento dominante y demostrarlo mediante estudios convincentes no fue una tarea fácil. En parte porque los trabajos realizados durante el primer lustro de los 80 no terminaban de coincidir en la mejoría del control local, ni hallaban cambios en la supervivencia global, a costa además de una toxicidad elevada y mayor mortalidad postoperatoria (32-34).

Finalmente el *Swedish Rectal Cancer Trial* publicó en 1997, tras casi una década de trabajo multicéntrico y varias comunicaciones intermedias, el primer estudio prospectivo randomizado que comparaba la RT preoperatoria frente a la cirugía exclusiva. Este estudio que reclutó a 1168 pacientes entre 1987 y 1990 comparaba a pacientes menores de 80 años entre los que recibían RT seguida de cirugía una semana después de concluir la misma, y los que eran intervenidos sin tratamiento neoadyuvante alguno. El resultado mostró que la tasa de recidiva local en los pacientes que eran tratados con RT preoperatoria era del 11% (63 de 553 pacientes) frente al 27% (150 de 557) de los que sólo eran operados ($p<0.001$). Y por primera vez demostró una mejora de la supervivencia en los pacientes con tratamiento neoadyuvante: la tasa de SG a 5 años fue de un 58% en los que recibieron RT frente al 48% del grupo de cirugía exclusiva ($p=0.004$). La supervivencia ajustada al grupo de pacientes que habían tenido una cirugía curativa – es decir, aquélla en la que la resección era completa, sin residuo

tumoral en el organismo del paciente – esta supervivencia era del 74% y del 65% respectivamente ($p=0.002$) (35).

El tratamiento multimodal generó nueva evidencia en la que la radioterapia previa a la cirugía incrementaba el control local y la supervivencia, sin aumento de la mortalidad postoperatoria, probablemente en relación a la mejora de las técnicas de irradiación. Sin embargo, las nuevas técnicas de escisión total del mesorrecto completa (ETM) competían en resultados con la estrategia descrita.

La experiencia de Heald (19) sugirió que la ETM por sí sola era suficiente para lograr tasas de recurrencia local numéricamente insignificantes. Un ensayo multicéntrico holandés fase III (CKVO 95-04), con 1861 pacientes evaluó el papel de la irradiación preoperatoria rápida e intensa frente a ETM. Los pacientes fueron asignados al azar a ETM exclusiva frente a 25 Gy en cinco fracciones seguida de ETM (36). La supervivencia global fue similar en ambos brazos del estudio (82% en 2 años). Sin embargo, la recurrencia local a los 2 años fue del 8,2% en el brazo ETM -exclusiva, en comparación con el 2,4% en el grupo de radioterapia preoperatoria ($p<0.001$), poniendo de relieve la aportación decisiva del tratamiento con irradiación, incluso en el contexto de una cirugía radical con ETM realizada por grupos quirúrgicos con formación y experiencia normalizadas. La tasa de preservación del esfínter fue la misma con ambos esquemas, y no se identificó con evidencia patológica efecto de *downstaging* (descenso de estadificación).

El estudio Lyon 90-01 (37) analizó la importancia del intervalo entre la finalización de la radioterapia preoperatoria y la cirugía para lograr un mayor

grado de respuesta tumoral en el espécimen quirúrgico. En este ensayo prospectivo y aleatorizado, se comparó 39 Gy en 13 fracciones con cirugía a las dos semanas, frente al mismo tratamiento radioterápico seguido de cirugía programada a las 6–8 semanas. La tasa de respuestas patológicas completas fue del 7% frente al 14% y el descenso de estadificación – *downstaging* – fue del 10% versus el 26% ($p=0.007$), ambos valores a favor del esquema con intervalo más prolongado entre radioterapia y cirugía. No se comunicaron diferencias significativas en la morbilidad postoperatoria, control local o supervivencia global.

En radioterapia preoperatoria, la dosis total de irradiación es también un parámetro de importancia crítica para inducir efectos evaluables en términos de descenso de estadificación del cáncer de recto. Diversos estudios han señalado el impacto de la escalada de dosis en la tasa de respuestas patológicas completas (38-40).

En una revisión de los pacientes tratados en el *Princess Margaret Hospital*, que recibieron dosis totales de 40 Gy, 46 Gy, ó 50 Gy en 2 Gy/fracción junto con 5-FU en infusión continua, la respuesta patológica completa fue del 18%, 23% y 33%, respectivamente para los tres niveles de dosis descritos. La supervivencia libre de recidiva local y libre de enfermedad a 2 años fue del 72%, 90%, 89% y 62%, 84% y 78% para los 40, 46 y 50 Gy, respectivamente (41). La supervivencia global fue del 72%, 94% y 92% respectivamente. Las dosis de 46 ó 50 Gy fueron significativamente más efectivas que 40 Gy, pero no se objetivaron diferencias significativas entre administrar 46 ó 50 Gy.

A principios de la década pasada se presentaron dos meta-análisis en los

que se evaluaba el beneficio derivado del tratamiento con radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto. Cammá y cols. (42) incluyeron un total 14 estudios aleatorizados, con más de 6.000 pacientes, que comparaban radioterapia preoperatoria seguida de cirugía frente a cirugía exclusiva. Concluía que la radioterapia preoperatoria reduce significativamente el riesgo de muerte a 5 años (OR 0.84 [IC95% 0.72-0.98]), la mortalidad específica por cáncer (OR 0.71 [IC95% 0.61-0.82]) y la recurrencia local (OR 0.49 [IC95% 0.38-0.62]), no detectando diferencias significativas en la tasa de metástasis.

El meta-análisis del *Colorectal Cancer Collaborative Group* (CCCG) (43) analizó individualmente 8.507 pacientes de 22 estudios aleatorizados en los que se estudiaba selectivamente el componente de irradiación adyuvante, pre o postoperatoria frente a cirugía exclusiva. Los resultados identificaron tan solo un beneficio marginal en supervivencia para la radioterapia adyuvante respecto a cirugía exclusiva (62% vs. 63%, $p=0.06$). El riesgo de recidiva local fue significativamente inferior con radioterapia pre ($p=0.00001$) y post ($p=0.002$), respecto a cirugía exclusiva. La mortalidad por cáncer de recto fue inferior en pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria (45% vs. 50%, $p=0.0003$), pero la mortalidad global antes del año de finalizar el tratamiento está aumentada (8% vs. 4%, $p<0.0001$).

La conclusión de los investigadores fue que esquemas de irradiación preoperatoria que superen dosis biológicas efectivas de 30 Gy, reducen significativamente el riesgo de recidiva local y la muerte por cáncer de recto. Asimismo, la radioterapia postoperatoria también reduce, aunque en menor medida, el riesgo de recidiva local.

Para evaluar el papel de la quimioterapia concomitante con radioterapia preoperatoria se diseñó un estudio aleatorizado (FFCD 9203) (44) en el que los pacientes fueron asignados a recibir 45 Gy exclusivamente frente al mismo tratamiento radioterápico junto con quimioterapia, 5-FU en bolus (350 mg/m²) más ácido folínico, los días 1 a 5 en la primera y quinta semana de irradiación. Con una mediana de seguimiento de 69 meses, la tasa de conservación esfinteriana fue equivalente en ambos grupos (53% vs 52%). El tratamiento combinado mostró un mayor índice de respuesta patológica completa (11.4% vs. 3.6%) y una mejora a 5 años de la tasa de recidiva local (8% vs. 16.5%). No hubo, sin embargo, diferencias en la supervivencia global a 5 años (68% vs. 67%).

Resultados similares se han comunicado en el ensayo randomizado EORTC 22921 (45). Se describe un incremento del *downstaging* en el grupo de tratamiento con quimioterapia y radioterapia (14% frente al 5.3%, $p=0.0001$), pero sin diferencia en la supervivencia a 5 años (56% vs. 54%). Sin embargo, el control local fue significativamente superior en los grupos tratados con la adición de quimioterapia a la radioterapia pélvica.

Un nuevo meta-análisis publicado en 2009 (46) aporta evidencia bien elaborada a esta controversia, y tras analizar los estudios randomizados disponibles, concluye que el tratamiento combinado preoperatorio aumenta significativamente el grado de la respuesta tumoral patológica, incrementa el riesgo de toxicidad grado 3-4 y reduce significativamente la incidencia de recidiva local (Odds ratio: 0.53 [0.39-0.72]). No se identifica un impacto sobre la supervivencia global, ni libre de progresión, con la estrategia mencionada.

La mayor toxicidad y los costes incrementados de un tratamiento

combinado de larga duración son argumentos que desde los años 80 impulsan al *Stockholm Colorectal Cancer Study Group* (SCCSG) a activar diseños de tratamientos de radioterapia exclusiva de ciclo corto (5 sesiones de 5 Gy) seguidas de cirugía una semana después de finalizar el tratamiento (47,48). Estos trabajos, junto con otros de grupos holandeses y nórdicos (35,36), han descrito resultados extraordinarios en control local con una reducción del 50%, pero no logran definir el tiempo óptimo entre el final del tratamiento y la cirugía, y su riesgo de complicaciones y toxicidad a corto y largo plazo (que en principio parecen incrementados).

Nunca se habían comparado estos esquemas hipofraccionados con el tratamiento “estándar”, hasta que en los últimos años se han comunicado los resultados iniciales de estudios prospectivos y randomizados que han aportado información de calidad sobre esta interesante cuestión. K. Bujko y cols. concluyen que no existen diferencias en cuanto aumento de supervivencia, control local o toxicidad tardía entre los pacientes tratados con radioquimioterapia neoadyuvante frente a los tratados con esquema corto de radioterapia exclusiva (49). Analizaron 312 pacientes randomizados a recibir bien radioterapia preoperatoria con esquema de 25 Gy en 5 sesiones seguido de cirugía a la semana de concluir el tratamiento, bien radioquimioterapia según esquema de 50.4 Gy en 28 fracciones y quimioterapia basada en Leucovorin 5-FU administrados en bolo diariamente seguido de cirugía a las 4-6 semanas de haber finalizado la neoadyuvancia. Reconocen como limitaciones, pese a los resultados alcanzados que sugieren una equivalencia entre ambos esquemas con un menor coste, mejor seguimiento y baja toxicidad: la corta duración del seguimiento como para valorar toxicidad tardía (con una mediana de

seguimiento de 48 meses), la mayor presencia de radioterapia postoperatoria en pacientes tratados con curso corto y la presencia, un tanto sospechosa, de casi un 40% de pacientes tratados con este esquema de radioterapia 5x5 con pT1/T2 que sugieren una inadecuada estadificación. Sorprende y limita metodológicamente la interpretación de los resultados que el estadio ganglionar no aparece mencionado en la publicación.

Desde el año 1998 se reclutan pacientes para el ensayo Stockholm III que tratará de contestar a estas incógnitas. En 2010 se comunicó un análisis preliminar con interesantes resultados (50). R. Siegel y cols. propusieron en 2009 un protocolo para comparar ambos esquemas que contribuirá a definir el papel de la radioquimioterapia en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (51). Más recientemente el *Trans-Tasman Radiation Oncology Group* presentó los resultados de su estudio donde comparaban, en términos de recidiva local, la radioterapia hipofraccionada frente al estándar de RQT neoadyuvante en cáncer de recto con estadios T3N0-2M0 (52). Tras asignar a los 326 pacientes aleatoriamente un grupo terapéutico, el resultado mostró que no existían diferencias estadísticamente significativas en control local a tres años en cada uno de los esquemas, ni tampoco en las tasas de progresión a distancia, supervivencia global o toxicidad tardía. En cualquier caso el estudio sugería que el tratamiento estándar de RQT neoadyuvante podría ser más efectivo en la reducción de la recidiva local en tumores distales.

A este artículo replicó el Dr. K. Bujko con una interesante carta (53) en la que cuestionaba esta última afirmación del trabajo del grupo australiano en el que se aseguraba que la “RQT neoadyuvante podría ser más efectiva en la

reducción de la recidiva local en tumores distales de recto”. Según él, las bases para este aserto se asientan en un resultado no estadísticamente significativo: la tasa de recidiva local a 3 años para los pacientes con tumores distales fue de 6 de 48 para los tratados con ciclo corto, y 1 de 31 para los tratados con RQT neoadyuvante ($p=0.21$).

Cabe concluir que la información disponible sugiere que, aunque no existan pruebas definitivas de que el tratamiento combinado radioquimioterápico ofrezca un beneficio estimable en la promoción de la supervivencia en comparación con la radioterapia exclusiva, el tratamiento combinado se asocia a un beneficio de interés clínico indudable: una disminución significativa de la tasa de recidiva local, con implicaciones pronósticas y socio-sanitarias incuestionables.

1.2.2.3. *Radio-quimioterapia preoperatoria vs. postoperatoria.*

No se han generado datos concluyentes que establezcan una superioridad firme, en términos de supervivencia, de esquemas neoadyuvantes de radioquimioterapia preoperatoria sobre postoperatoria, o viceversa. Tres ensayos aleatorizados intentaron evaluar este aspecto estratégico y terapéutico en cáncer de recto.

El primero fue iniciado con el código RTOG 94-01/INT 0417, pero fue interrumpido precozmente por reclutamiento inadecuado.

El segundo estudio, también norteamericano, NSABP R-02 (54), fue diseñado para comparar la combinación de radioterapia y quimioterapia preoperatoria frente a postoperatoria, estando previsto reclutar a 900 pacientes. También fue cancelado prematuramente por reclutamiento lento e inadecuado.

La radioterapia fue equivalente en los dos brazos: 50.4 Gy en 28 fracciones, y la quimioterapia consistió en 5-FU/LV en bolo (semanas 1 y 5). Con una mediana de seguimiento de un año, se observó un ligero aumento de la tasa de preservación del esfínter en el grupo tratado con el esquema preoperatorio (44% vs 34%), así como un incremento en la incidencia de toxicidad grado 4-5 (34% vs 23%). La tasa de respuestas completas fue del 10% y la supervivencia libre de enfermedad a 1 año fue del 83% en el grupo preoperatorio versus 78% en el postoperatorio ($p=ns$).

El ensayo fase III que aportó información más rigurosa e influyente fue el estudio randomizado y multicéntrico del grupo alemán CAO/ARO/AIO-94 (55), en el que 823 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado T3-4 / N+ fueron aleatorizados a recibir 50.4 Gy en 28 fracciones de forma preoperatoria junto con 5-FU (1000 mg/m²) en infusión continua durante la primera y quinta semanas, seguida de cirugía con ETM 6 semanas más tarde, o bien, resección quirúrgica con ETM seguida de idéntico esquema de quimiorradiación. Ambos grupos recibieron otros cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante con 5-FU (500 mg/m²/día por 5 días, cada 4 semanas). Los resultados a 5 años revelaron un descenso significativo de la tasa de recidiva pélvica a favor del tratamiento preoperatorio (6% vs. 13%, $p=0.02$), no objetivándose diferencias significativas en la tasa de recidiva a distancia (36% vs. 38%), supervivencia libre de enfermedad (68% vs. 65%) ni supervivencia global (76% vs. 74%). En cambio, la tasa de preservación de esfínter en el subgrupo de pacientes con tumores localizados en tercio inferior declarados previamente por el cirujano como candidatos potenciales a una amputación abdomino-perineal, fue del 39% en el grupo preoperatorio vs. el 19% en el postoperatorio ($p=0.004$). Esta diferencia

no se constató en el análisis global entre los dos grupos (78% vs. 76%, $p=ns$). El índice de respuestas patológicas completas en el grupo preoperatorio fue del 8%. La toxicidad tanto aguda (27% vs. 40%) como tardía (14% vs. 24%) fue también favorable al grupo de tratamiento preoperatorio.

Se interpretó que el esquema preoperatorio demostraba un descenso significativo de la tasa de progresión local pélvica, mejor tolerancia y un incremento en la preservación esfinteriana en pacientes con alto riesgo de amputación abdominoperineal, aunque con valores de supervivencia similares.

La publicación del NSABP con su ensayo R-03 (56) en 2009 que por primera vez describe una diferencia estadísticamente significativa en la SLE a 5 años (64.7% vs. 53.4%, $p=0.011$) y una tendencia en favor de mayor supervivencia global (74.5% vs. 65.6%, $p=0.065$) entre aquellos pacientes tratados con quimiorradiación neoadyuvante frente a los que la recibieron tras la cirugía. El esquema de tratamiento empleado era igual que el de ensayos previos (NSAP R-02 y CAO/ARO/AIO-94 del grupo alemán, salvo la quimioterapia adyuvante) y volvió a refrendar los datos ya conocidos de respuesta patológica completa (15% para los pacientes tratados con neoadyuvancia) y de mejoría en la tasa global de recidivas a 5 años (23.9% vs. 27.5% pre y postoperatorio, respectivamente).

F. Fiorica y cols. (57,58) han publicado recientemente (2010) un metanálisis con tres conclusiones interesantes en lo relativo al uso de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de recto. En primer lugar objetivaron que la adición de quimioterapia a la radioterapia no aumenta la supervivencia global, a pesar de que la radioquimioterapia preoperatoria reduce

significativamente el riesgo de recidiva local. En segundo lugar concluyeron que la tasa de metástasis a distancia no está influenciada por el momento en que se administre la terapia combinada, radioquimioterapia pre o postoperatoria. Finalmente observan que la mortalidad asociada a toxicidad por quimioterapia era mayor en los pacientes tratados en concomitancia, siendo un objetivo plausible buscar esquemas de adyuvancia más seguros. Además, del análisis pormenorizado de los 13 estudios analizados con sus 4.913 pacientes se puede sugerir que la radioquimioterapia preoperatoria se debe considerar como opción preferente por su mayor beneficio en pacientes que se van a destinar a una cirugía conservadora de esfínteres.

En la experiencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calvo y cols. (59,60) analizaron los patrones de progresión en dos cohortes contemporáneas de 558 pacientes en total con cáncer de recto localmente avanzado tratados con radioquimioterapia preoperatoria y cirugía radical con sobreimpresión mediante radioterapia intraoperatoria en la hemipelvis posterior, comparado con cirugía y radioquimioterapia postoperatoria. Se observó un aumento de la recidiva pélvica en el grupo postoperatorio (sin RIO) 91% vs 83% ($p=0.03$), aunque no se estudió selectivamente el patrón topográfico de la recidiva intrapélvica (anastomótica, presacra, etc.).

En conclusión, hay que señalar que la tendencia dominante en el desarrollo terapéutico del cáncer de recto, tanto en Europa como en Norteamérica, ha sido la utilización de radioterapia fraccionada preoperatoria junto con quimioterapia concomitante y cirugía programada de forma diferida. El objetivo de la radioquimioterapia preoperatoria continúa siendo contribuir al

máximo control local y supervivencia, con las contradicciones menores mencionadas anteriormente (58,61). No obstante, se añaden como elementos interesantes de análisis selectivo la evaluación del descenso de estadificación (*downstaging*) y de tamaño (*downsizing*), su influencia potencial sobre la práctica quirúrgica en términos de preservación esfinteriana (elemento de análisis relevante en este trabajo de investigación) y la identificación de pacientes portadores de tumores radioquimiorresistentes.

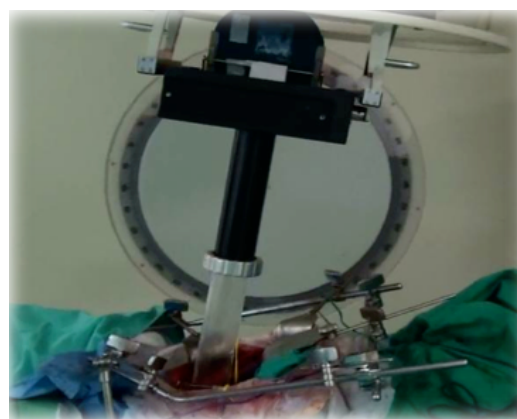
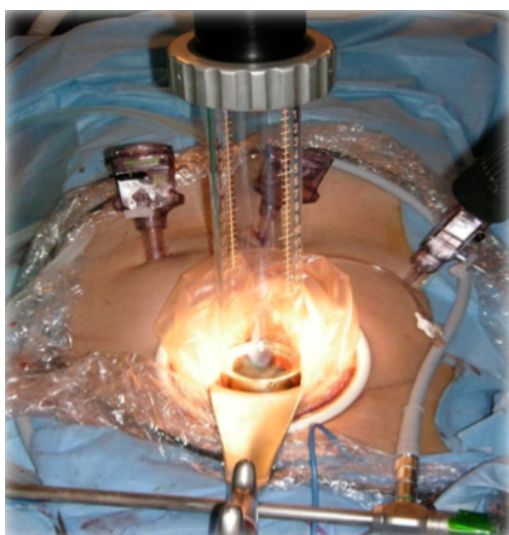
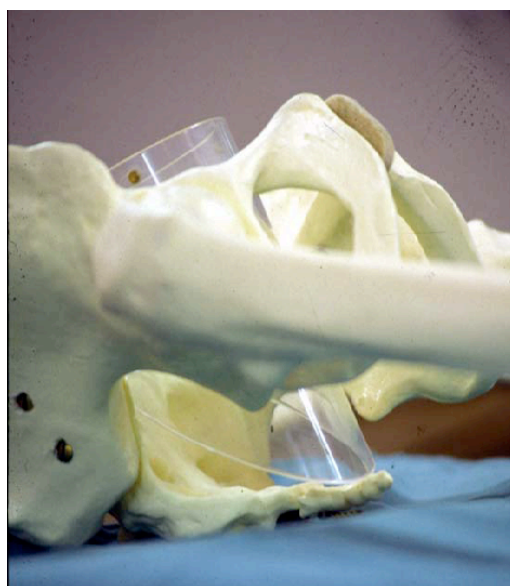
1.2.3. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO).

El análisis de la topografía de las recurrencias pélvicas ha identificado clásicamente la hemipelvis posterior como el área anatómica dominante de recidiva local en el cáncer de recto: 67% en región presacra, 13% perineal, 18% peri-anastomóticas o pared lateral de la pelvis, 0.5% en la pared posterior de la vagina y 2% en área prostática o vejiga (62,63). El establecimiento del área presacra como lugar preferente de recidiva tumoral, ha llevado a estudiar formas de intensificación terapéutica selectiva en esta región pélvica de riesgo. Con la RIO se pretende administrar una sobreimpresión supraselectiva del área anatómica con mayor riesgo de recidiva postquirúrgica, sin detrimento en la tolerancia de los tejidos y órganos sanos circundantes, que son desplazados durante el acto quirúrgico (asas intestinales, uréteres, vejiga, próstata, útero, vagina, muñón rectal en su caso).

A. Imagen de cono de radioterapia intraoperatoria (RIO) en un tratamiento aplicado durante una intervención laparoscópica.

B. Imagen de cono de RIO sobre un campo de tratamiento presacro.

C. Aplicación de tratamiento de RIO en una intervención mediante laparotomía. Obsérvese el gantry del Acelerador Lineal ligeramente inclinado con el aplicador de RIO



Se recomienda prescribir una dosis intraoperatoria que se sitúa entorno a los 10-15 Gy, en función del residuo tumoral en el momento de la cirugía, que complementará la dosis recibida mediante tratamiento con radioterapia externa de forma pre- o postoperatoria.

Las instituciones con experiencia en programas activos de RIO han comunicado tasas elevadas de control local pélvico en el contexto tanto de irradiación externa postoperatoria, como en programas de radioquimioterapia neoadyuvante. Los datos preliminares indican resultados muy favorables en cuanto a la tasa de control local pélvico (0-4% recaídas locales), así como a la factibilidad y tolerabilidad de la técnica (64-68).

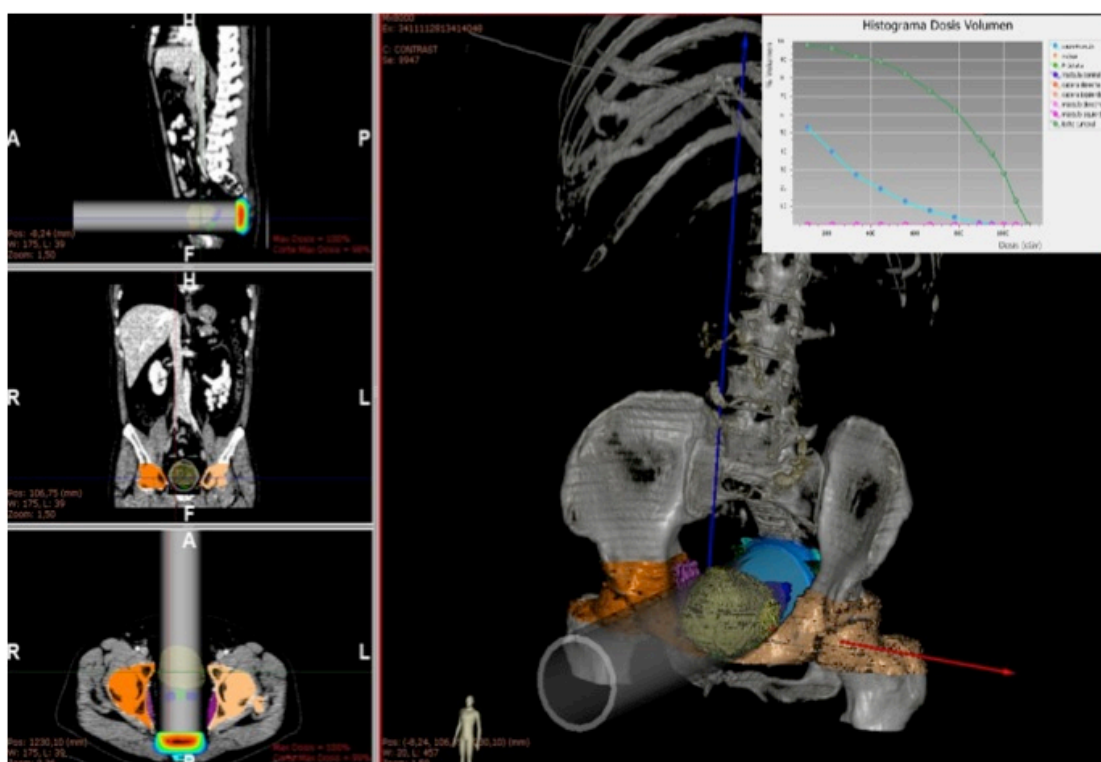


Imagen de planificación de RIO empleando simulador Radiance®. Esta herramienta informática permite la visualización del tratamiento antes de llevarlo a cabo mejorando los resultados gracias al ajuste de parámetros radioterápicos anteriores a la cirugía.

La experiencia institucional con RIO del *Massachusetts General Hospital* (MGH) fue revisada (62,69) en pacientes tratados con radioterapia preoperatoria junto con 5-FU en infusión continua y cirugía programada a las 4-6 semanas. La RIO se desestimó en presencia de metástasis en el momento de la cirugía, márgenes suficientes (>1 cm) o estadio inferior a T4. Se acordaron tres niveles de dosis de RIO: 10-12.5 Gy en caso de resección completa, 12.5-15 Gy si existía

riesgo de enfermedad microscópica residual y 17.5-20 Gy para residuo macroscópico. El índice de control local a 5 años fue del 90%, 65% y 55% para los tres niveles de dosis, y la supervivencia cáncer-específica a 5 años fue del 65%, 45% y 15%, respectivamente. No se objetivaron recidivas dentro del área de irradiación con RIO. El riesgo de neuropatía periférica fue del 20% para la administración de dosis superiores a 15 Gy.

La Clínica Mayo (70,71) describe un 14% de fallo local en un grupo de 29 pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria, cirugía y RIO, con una recidiva única dentro del campo de irradiación intraoperatoria. La supervivencia media fue de 81 meses, con una supervivencia global a 5 años del 62% y una supervivencia libre de enfermedad del 54%. En la serie completa de 56 pacientes tratados con RIO y radioterapia externa pre o postoperatoria con o sin quimioterapia, la tasa de recidiva local fue del 13% y la supervivencia global 5 años del 46%.

Diversas instituciones europeas han integrado la RIO como un elemento terapéutico de optimización dentro de sus programas con radioquimioterapia preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado (58,67,72-76).

Calvo y cols. han señalado la importancia de la sobreimpresión con RIO tras la resección quirúrgica en el cáncer de recto, presentando una única recidiva dentro del campo de RIO en 62 pacientes tratados con radioquimioterapia preoperatoria, cirugía diferida y radioterapia intraoperatoria con electrones sobre el espacio presacro (10-12.5 Gy). Una reciente actualización de esta serie institucional del H.G.U. Gregorio Marañón, con 281 pacientes tratados mediante quimioirradiación preoperatoria con o sin RIO, muestra como la sobreimpresión

con electrones es determinante en el índice de control local pélvico (92.2% vs. 86.5%), presentando una supervivencia libre de recidiva presacra a los 10 años del 95.4% en el grupo tratado con RIO vs. 84% en el grupo sin RIO ($p=0.013$), sin impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad, como es esperable (46,77).

Valentini y cols. actualizaron los resultados de 113 pacientes tratados con o sin RIO (10 Gy), identificando una supervivencia cáncer-específica a 5 años del 81% vs. 58% y una tasa de control local del 93% vs. 77%, en las series de cirugía con RIO y cirugía exclusiva, respectivamente (44,45,49,55,76,78).

Roeder y cols. también publicaron la experiencia de 243 pacientes con cáncer de recto tratados mediante radioquimioterapia (pre o postoperatoria), ETM y RIO (dosis media: 10 Gy). Con una mediana de seguimiento de 59 meses, el porcentaje de recurrencias pélvicas fue del 7%, y la supervivencia libre de recidiva local y de recidiva presacra (*"in-field"*) a 5 años fue del 92% y 97%, respectivamente (79,80).

Por su parte Rutten y cols. comunicaron los resultados preliminares de un extenso estudio multicéntrico, donde han colaborado cuatro instituciones europeas de reconocida experiencia en RIO, en el que se analizan más de 600 pacientes con cáncer de recto que han recibido tratamiento con radioquimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia intraoperatoria con electrones (10 Gy) (70,81). Con un seguimiento de más de 120 meses, la supervivencia global a 5 y 10 años fue del 67% y 46%, respectivamente. La tasa de control local fue del 88% y 86% a los 5 y 10 años. Los principales factores que influyeron en la aparición de recurrencia local fueron la positividad del margen

quirúrgico circunferencial y la respuesta patológica favorable al tratamiento neoadyuvante.

Los resultados del único estudio fase III, randomizado y multicéntrico investigando la sobreimpresión RIO en eficacia y tolerancia en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, han sido comunicados por JB Dubois y cols. (82,83). En 142 pacientes que habían recibido RT externa (40 Gy) se randomizaron posteriormente en dos brazos: cirugía exclusiva, o cirugía con sobreimpresión mediante RIO con electrones acelerados (18 Gy). La incidencia acumulada de control local a 5 años fue del 91.8% para los pacientes tratados con RIO y del 92.8% para los tratados con cirugía exclusiva ($p=0.6$). No se observó diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad ni en probabilidad de recidiva a distancia, así como tampoco en complicaciones post-quirúrgicas ni tolerancia al tratamiento. Pese a estos resultados, los primeros que se describen de un estudio aleatorizado prospectivo, cabe una restricción crítica relevante: el esquema de tratamiento con una dosis de RTE de 40 Gy y sin QT radiosensibilizante es un modelo subestándar (cabe señalar que los pacientes se reclutaron entre 1993 y 2001) en la práctica clínica. La actualización estratégica contemplando quimiorradioterapia neoadyuvante y análisis topográfico de las recidivas, son aspectos decisivos para entender en una perspectiva adecuada la contribución de la RIO como sobreimpresión en cáncer de recto.

Es importante señalar, que Kusters (84,85) ha analizado meticulosamente los patrones de recidiva local en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que recibieron RIO en el contexto de un tratamiento

multimodal.

En una revisión bibliográfica de la Agencia Gallega de Evaluación de Tecnología Sanitaria publicado por P. Cantero Muñoz (57,86), se realizó una revisión sistemática de 15 estudios publicados entre los años 2000 y 2009 y que estudiaban la eficacia y seguridad de la RIO en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado y recidivado en términos de control local y supervivencia global. El resultado, en opinión de los autores, demostraba que la RIO aumenta el control local (mejora del 8% respecto a estudios sin RIO) disminuyendo hasta un 10% la incidencia de recidiva en el área de irradiación de los pacientes que padecen esta patología. También señalan que dado que su empleo forma parte de un tratamiento combinado, es imposible conocer qué componente de este efecto favorable es causado exclusivamente por el elemento RIO.

Por último, y ya en fechas muy recientes (2013) R. Mirnezamy y cols. han publicado una nueva revisión sistemática y metaanálisis sobre las técnicas, los resultados y las complicaciones a largo plazo de la RIO en cáncer colorrectal (59,87). Tras un análisis de 29 estudios (14 prospectivos y 15 retrospectivos) con un total de 3.003 pacientes de los cuales 1.982 padecían una enfermedad localmente avanzada y 1.211 una recidiva local, se observó un efecto favorecedor de la RIO en el control local (OR 0.22; IC95% =0.05-0.86, $p=0.03$), la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.51; IC95%=0.31-0.85, $p=0.009$) y la supervivencia global (HR 0.33; IC95%=0.2-0.54, $p=0.001$) sin aumento de las complicaciones totales (OR 1.13; IC95%=0.77-1.65, $p=0.57$), urológicas (OR 1.35; IC95%=0.84-2.82, $p=0.47$) o complicaciones anastomóticas (OR 0.94; IC95%=0.42-2.1, $p=0.98$). Sin embargo, se identifica un incremento en

complicaciones de la herida quirúrgica (OR 1.86; IC95%=1.03-3.38, $p=0.049$).

1.3. RECIDIVA ANASTOMÓTICA COMO EVENTO EVOLUTIVO.

Hasta el año 2000 no existía un consenso claro respecto al margen de resección recomendado para prevenir la recurrencia tumoral. La recidiva anastomótica era un evento más dentro de la recidiva locorregional en el cáncer de recto, que sugería un fallo en la técnica quirúrgica. Así en las *Guías del año 2000 para la cirugía del Cáncer Colorrectal* publicadas por H. Nelson y cols. (88) se recomendó con un nivel de evidencia IV y un grado de recomendación D, la resección con márgenes de 5 cm, ampliables en función de la linfadenectomía practicada. Esta recomendación suponía un elevado número de cirugías sin preservación de esfínteres en aquellos tumores que se encontraban en las porciones más distales del recto y donde los márgenes propuestos no podían cumplirse si no se practicaba una amputación abdomino-perineal.

En los años previos a esta publicación, varios equipos habían postulado que en los casos en los que la distancia no permitiera realizar resecciones con márgenes de al menos 2 cm, la probabilidad de recidiva local aumentaba considerablemente. En esta línea, T Heiman y cols. (89) analizaron a 320 pacientes con cáncer de recto de los que 202 fueron intervenidos mediante resección anterior. El resultado mostraba que aquellos que tenían un margen de resección menor a 1 cm padecían una elevadísima tasa de recidiva local (36%), mientras que si el margen era de al menos 2 cm esta tasa no aumentaba.

Los avances en el conocimiento de la enfermedad, en las técnicas quirúrgicas ya mencionadas y que fueron perfeccionadas en la última década del siglo XX y en los tratamientos adyuvantes, condujeron a una mayor probabilidad

de ofrecer terapias con preservación de esfínteres en tumores bajos y con menor margen de resección.

Así, ya a principios de la década de los 90, N Karanjia y cols (90) publicaron los resultados de un análisis retrospectivo de 192 pacientes a los que en el 88% de los casos se les practicó una resección anterior con la técnica de ETM y a todos se les incluyó un lavado del muñón rectal distal. Del total solo 152 se consideraron cirugías curativas, y de éstas 110 fueron intervenidas con un margen mayor de 1 cm y 42 con un margen de resección de menos de 1 cm. El primer grupo tenía una proporción de pacientes estadificados con categoría Duke A y B mayor que el segundo grupo (resección <1 cm) aunque la proporción de pacientes Duke C era similar en ambos. El resultado no mostró diferencias estadísticamente significativas en la recidiva local y a distancia entre ambos grupos ($p=0.2$).

En la actualidad se asume que el margen de resección <1cm lleva parejo un excelente resultado en términos de recidiva local siempre que se practique en el contexto de una ETM acompañada de radioquimioterapia preoperatoria, radioterapia de ciclo corto o radioterapia postoperatoria (91).

No obstante, ninguno de los estudios randomizados disponibles y por tanto de los metaanálisis mencionados en esta introducción ha comunicado la incidencia de recidiva anastomótica como evento en la progresión loco-regional. La ausencia de este dato no permite conocer su interés en términos oncológicos, los factores de riesgo potencialmente asociados a su desarrollo, ni su historia natural en una época de desarrollo médico acelerado en abordaje multidisciplinar del cáncer.

Sin embargo, la recidiva anastomótica representa una forma de recidiva pélvica de especial interés por su aparente fácil diagnóstico, accesibilidad para el rescate con intención radical si se logra una confirmación temprana y, en especial, por el conocimiento biológico singular que introducen los programas de tratamiento neoadyuvantes que introducen en el modelo clínico-terapéutico la respuesta patológica y morfológica como variables robustas evaluables en la práctica médica orientada a la investigación clínica.

En el contexto de radioquimioterapia preoperatoria prolongada con tiempo de espera hasta cirugía superior a 4 semanas no existe el dato de incidencia, historia natural y correlación con efectos terapéuticos (infraestadificación y remisión tumoral macroscópica) analizado selectivamente en términos de correlación con eventos inducidos por el tratamiento. Las instituciones expertas que han comunicado sus resultados describen una incidencia entre el 0.7% al 5% sin el antecedente de radioquimioterapia preoperatoria (Tabla 2).

Tabla 2. Relación de estudios que analizan la recidiva local (RL) y anastomótica (RAnast) en relación al tratamiento empleado.

Autor	Año	Ref.	N	Tratamiento	D (Gy)	RL (%) / RAnast (%)	SG 5 ^a
Heald R et al	1986	Lancet ⁽²⁰⁾	115	ETM	-	0 / 0	87%
GITSG	1985	N Eng J Med ⁽²⁶⁾	227	Cirugía RQT postop	40-48 (20- 24x2)	- / -	80%
NCCTG-794751	1991	N Eng J Med ⁽²⁷⁾	204	Cirugía+RT postop Cirugía+RQT postop	45-50.4 (25- 28x1.8)	25/- 14/-	55% 40%
NSABP R-02	2000	J Natl Cancer Inst ⁽³⁰⁾	694	Cirugía+QT postop Cirugía+RQT postop	50.4 (28x1.8)	34 (14) / 12 (5) 19 (8) / 7 (3)	64% 66%
SRCT	1997	N Eng J Med ⁽³⁵⁾	1168	Cirugía RT preop+Cirugía	25 (5x5)	150 (27)/- 63 (11)/-	48% 58%
CKVO 95-04*	2001	N Eng J Med ⁽³⁶⁾	1805	ETM RT preop+ETM	25 (5x5)	71 (8.2)* / - 21 (2.4)* / -	82%*
Lyon R90-01	1999	J Clin Oncol ⁽³⁷⁾	201	RT preop+Cirugía	30-39 (10- 13x3)	18 (9) / -	68%
SCRC SG I	1990	Cancer ⁽⁹²⁾	849	Cirugía RT preop+Cirugía	25 (5x5)	46 (11) / - 97 (23) / -	44% 42%
Goldberg et al	1994	Eur J Cancer ⁽⁹³⁾	395	Cirugía RT preop+Cirugía	15 (3x5)	51 (24) / - 31 (17) / -	-
MRC II	1996	Lancet ⁽⁹⁴⁾	279	Cirugía RT preop+Cirugía	40 (20x2)	65 (46) / - 50 (35) / -	28% 39%
SCRC SG II	2001	Cancer ⁽⁴⁸⁾	557	Cirugía RT preop+Cirugía	25 (5x5)	77 (27) / - 37 (14) / -	36% 39%
CAO/ARO/AIO-94	2004	N Eng J Med ⁽⁵⁵⁾	799	RQT+Cirugía Cirugía+RQT	50.4 (28x1.8)	17 (6) / - 36 (13) / -	76% 74%
NSABP R-03	2009	J Clin Oncol ⁽⁵⁶⁾	267	RQT preop+Cirugía Cirugía+RQT postop	50.4 (28x1.8)	13 (8) / - 15 (9) / -	74.5% 65.6%
Kusters et al	2010	Eur J Surg Oncol ⁽⁹⁵⁾	1417	RT+ETM ETM	25 (5x5)	36 (4.6) / 5 (0.7) 78 (11) / 19 (2.7)	-
Estudio actual	2014	Clin Transl Oncol ⁽⁹⁶⁾	180	RQT preop+Cirugía+RIO	50.4 (28x1.8) + 10-15 (RIO)	15 (8) / 9 (5)	76%

N: Número de pacientes; D (Gy): Dosis de RT expresada en Gy (fracciones por dosis en cada fracción), si se hubiera empleado; RL: Recidiva Local, total y porcentaje; RAnast: Recidiva anastomótica, total y porcentaje.

*Análisis a 2 años

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

“Piensa en grande, actúa en pequeño.”
(J. Jennings)

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de recto localmente avanzado supone una entidad en la que el tratamiento neoadyuvante mejora la enfermedad locorregional. Los patrones de recidiva pélvica pueden ayudarnos a mejorar los tratamientos y entre ellos, la recidiva anastomótica supone un reto a la hora de preservar la función esfinteriana.

2.2. HIPÓTESIS.

La resección anterior después de radioquimioterapia preoperatoria, selecciona un margen de resección distal adaptado a las características de los cambios morfológicos macroscópicos post-neoadyuvancia detectables en la mucosa y pared rectal. La distancia del margen de resección en relación al residuo tumoral puede ser insuficiente al no considerar la extensión original del tumor en la estructura rectal (mucosa, pared y mesorrecto) pre-neoadyuvancia. Existe un riesgo acumulado de recidiva anastomótica por sección intratumoral virtual en la práctica quirúrgica guiada por el estado post-neoadyuvancia

2.3. OBJETIVOS.

2.2.1. PRIMARIO

Analizar la influencia de la radio-quimioterapia preoperatoria pélvica en relación al riesgo de recidiva anastomótica en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en los que se ha realizado una cirugía con preservación del complejo esfinteriano ano-rectal.

2.2.2. SECUNDARIOS

Relacionar los efectos neoadyuvantes en respuesta patológica, descenso de tamaño y margen distal en el espécimen quirúrgico con la recidiva anastomótica.

Conocer la historia natural de la recidiva anastomótica en un contexto de práctica clínica hospitalaria experta, especialmente activa en la indicación de rescate pélvico y rigurosamente estricta en el registro evolutivo oncológico.

PACIENTES Y MÉTODOS

*“Todas las células normales son
normalmente idénticas, cada célula
maligna es infelizmente maligna
a su manera.”
(L. Tolstoi)*

3. PACIENTES

3.1 SELECCIÓN

Para ser evaluados en el estudio, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: biopsia que confirmase adenocarcinoma primario de origen rectal, estadio clínico T3-4N0 o cualquier T con N+ de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer* (5ª Edición), no haber recibido quimioterapia o radioterapia pélvica previamente, y un estado ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0-2. Otros criterios de elegibilidad incluían unos niveles de creatinina en sangre <1.6 mg/dL y niveles de perfil hepático no mayores de tres veces el control basal, así como una adecuada reserva medular ósea, definida ésta como un recuento de leucocitos $>3 \times 10^9/L$ (recuento de granulocitos absoluto $>1.5 \times 10^9/L$) y recuento de plaquetas $>75 \times 10^9/L$. Pacientes con importantes comorbilidades o historia de neoplasia concomitante o previa, que no fuese carcinoma basal de piel, carcinoma *in situ* de cérvix, o cáncer de colon T1 o *in situ* completamente resecado sincrónicamente en los últimos 5 años, fueron excluidos. Todos los pacientes tenían más de 18 años y dieron su consentimiento tras ser convenientemente informados.

La estadificación tumoral fue establecida como resultado de un estudio combinado de examen físico, tacto rectal, proctoclonoscopia, ecografía endorrectal (realizada al 95% de los pacientes), TC abdominal, RM pélvica a partir de 2004, radiografía de tórax, análisis sanguíneo con hemograma y bioquímica completas. Aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada que requirieron exenteración o resección quirúrgica multiorgánica o con

evidencia de metástasis a distancia fueron excluidos.

3.2. MÉTODOS

3.2.1. *Protocolo de tratamiento*

El tratamiento de radioterapia (RT) preoperatoria consistió en la aplicación de 45 a 50.4 Gy durante 5 a 6 semanas con un fraccionamiento convencional de 1.8 Gy, 5 días a la semana (61,97). Para el tratamiento se emplearon múltiples campos convergentes, mediante haces conformados por colimador multiláminas y elaboración dosimétrica tridimensional. El tratamiento se realizó en posición de decúbito prono y se emplearon haces de fotones de alta energía (15 MV en la inmensa mayoría de pacientes y 6 MV en pacientes con pelvis de tamaño reducido y tras ajustar la dosimetría mediante una convergencia de campo de cuatro incidencias de haces) obtenidos de un acelerador lineal de electrones. La simulación convencional y la verificación de los campos se realizó con contraste digestivo en todos los pacientes. El volumen blanco se definió como el tumor y mesorrecto con un margen de 5 cm cráneo-caudal en el plano axial y la región posterior de la pelvis, y de 3 cm en su porción anterior y lateral. Adicionalmente los tumores a 5 cm o menos del margen anal se trataban incluyendo en el volumen las regiones ganglionares pélvicas (incluyendo los iliacos externos), el mesorrecto, el espacio presacro y perineal, así como el esfínter anorrectal. En las lesiones sigmoideas (a más de 12 cm del margen anal), la cobertura de las regiones ganglionares hasta L₂-L₃ estaba permitida.

La quimioterapia (QT) concomitante consistió en tres regímenes diferentes consecutivos adaptados a la práctica clínica imperante en cada época. Entre 1995 y 1998, los pacientes recibieron 5-FU con una dosis de 500-1000

mg/m² diariamente en los días 1-4 y días 21-24, administrados mediante infusión intravenosa continua durante 24 horas. Desde 1998 a 2008, 400 mg de Tegafur se administraban mediante vía oral 3 veces al día (cada 8 horas) desde el día 1 al día 28 de la RT, incluyendo fines de semana. Desde mayo de 2001 a 2008, en el contexto de un estudio prospectivo clínico, un grupo de pacientes recibieron dos cursos de inducción con FOLFOX-4 según el esquema: oxaliplatino 85 mg/m² i.v. el día 1; 5-FU 400 mg/m² i.v. en bolo and 600 mg/m² i.v. infusión continua en 22 h los días 1 y 2; ácido folínico 200 mg/day i.v. los días 1 y 2. El ciclo se repetía tras 2 semanas y la radioquimioterapia con Tegafur comenzaba inmediatamente después de completar el segundo ciclo de FOLFOX-4 (62,95).

Se realizaron hemogramas y estudios bioquímicos cada semana durante la radioquimioterapia. A las cuatro semanas de terminar el tratamiento neoadyuvante, se indicó una TC toraco-abdominal y una ecografía endorrectal. La cirugía radical se programaba entre 4 y 6 semanas después de completar la radioquimioterapia preoperatoria. Un total de 19 cirujanos estaban involucrados en este programa multidisciplinar. No existían criterios estrictos para la selección del procedimiento quirúrgico o para asegurar un apropiado margen distal seguro considerando desde el punto de vista oncológico. Para la inclusión en este estudio sólo se aceptaron pacientes con procedimientos de cirugía conservadora de esfínter. No se registraron datos sobre la realización de escisión total del mesorrecto (ETM) antes de 2004.

El programa de radioterapia intraoperatoria (RIO) (64,66,87) está articulado en torno a las instalaciones del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), empleando dos

aceleradores lineales de electrones (modelo SL-18 de Philips y Precise de Elekta) dedicado parcialmente para esta técnica. El quirófano se encuentra en el mismo área siendo utilizado anteriormente para la aplicación de tratamientos de braquiterapia. Los aplicadores utilizados son de fabricación *ad hoc* con unos diámetros que oscilan entre los 5 y los 15 cm, y con unos biseles que pueden variar, según el grado del corte, en 0°, 15°, 30° y 45°. El rango de energías de los electrones empleadas va desde 4 hasta 18 MeV. La mesa de tratamiento del acelerador se puede retirar completamente, por lo que se trata al paciente en la misma mesa de quirófano facilitando así el transporte. La metodología adaptada para el tratamiento mediante sobreimpresión del área presacra postresección y pre-reconstrucción, requiere la selección del aplicador con el diámetro más amplio para poderlo posicionar fácilmente en el interior de la pelvis menor, excluyendo de la parte interior del aplicador (área dosimétricamente útil) todos los tejidos pélvicos sanos, recomendándose la identificación visual y el control de los uréteres (usando “*vessel loop*”), y un retractor mecánico retropúbico para poder apartar físicamente el muñón rectal (el mismo retractor moviliza y protege la vejiga, próstata y/o útero/vagina, en su caso). Para evitar el efecto bolus, se desarrolla una hemostasia meticulosa. Todos los aplicadores empleados tenían un bisel de 30° o 45° para tratar de cubrir el mayor área de región presacra posible. Las dosis empleadas dependían del criterio del oncólogo radioterápico que se basaba en la morfología y las características del residuo tumoral evaluado durante la intervención y del riesgo de enfermedad residual tras la escisión del mismo y mesorrectal. Así podían variar desde 10 Gy, cuando la probabilidad de enfermedad residual era mínima o alto riesgo, 12.5 Gy para márgenes cercanos y 15 Gy en margen afecto o residuo macroscópico.

El tratamiento adyuvante con QT consistente en 4-6 ciclos de 5-FU (en bolo de 425 mg/m²) junto con leucovorin (20 mg/m²), en los días 1-5 cada 21 días, se recomendó siguiendo las recomendaciones institucionales del centro.

El análisis anatomopatológico del espécimen quirúrgico incluyó la siguiente información: apariencia macroscópica de la lesión, tamaño bidimensional del residuo, localización en la pared rectal y grado de invasión circunferencial, así como descripción macroscópica de los tejidos perirrectales y distancia al margen quirúrgico craneal y distal. Microscópicamente se obtuvo información detallada de las características tumorales, grado de diferenciación celular, reacciones tisulares del tejido circundante y profundidad de la infiltración tumoral en la pared rectal. El número de ganglios, su tamaño y estado también se analizó, junto con hallazgos microscópicos en los márgenes quirúrgicos radial y proximal. Para el examen histopatológico todo el segmento intestinal incluyendo la lesión residual, se seccionaba seriadamente en láminas transversas que se fijaban en parafina. Este procedimiento permitió evaluar la existencia o ausencia de residuo tumoral y sus características: estimar la cantidad de carcinoma residual presente, su morfología y su relación con la lesión residual identificable en la mucosa.

3.2.2. Estimación de la sección intratumoral virtual

El análisis del tipo de sección y su clasificación como virtualmente intratumoral o no, se realizó en todos los casos mediante la siguiente fórmula:

$$D = DBL - \left(\frac{D_{\max 1}}{2} - \frac{D_{\max 2}}{2} \right)$$

Donde *DBL* es la distancia al borde libre que corresponde a la distancia que existe desde el límite del residuo tumoral al margen de resección quirúrgico distal; *Dmax1* es el diámetro mayor del tumor previo al tratamiento neoadyuvante obtenido mediante rectocolonoscopia y/o RM pélvica; y *Dmax2* es el diámetro mayor del residuo patológico medido en el estudio anatomopatológico. Todos estos valores han sido revisados y contrastados para no incurrir en errores.

Dado que los valores *Dmax1* y *Dmax2* corresponden al diámetro máximo medido mediante las técnicas mencionadas en el párrafo anterior, en la ecuación se dividen entre 2 para calcular el radio de estas dimensiones. La razón es poder aplicar la resta con el valor de *DBL* dado que éste se mide desde el límite del residuo tumoral al margen de resección quirúrgico distal que afecta a uno solo de los márgenes de resección.

Se considera que la sección ha sido intratumoral virtual (intraT) cuando la resección quirúrgica se practicó en el espacio comprendido entre el margen del residuo tumoral y el margen que ocupaba el tumor inicialmente, y que en

términos matemáticos corresponde a una diferencia menor o igual a cero ($D \leq 0$). Por el contrario se considera que no lo es cuando esta diferencia es mayor a cero ($D > 0$). Se define recidiva anastomótica como aquella reaparición de cáncer en la línea de sutura de ambas porciones de recto, diagnosticada clínica, radiológica e histológicamente durante el seguimiento de los pacientes. Todos los pacientes diagnosticados de recidiva anastomótica fueron evaluados individualmente con exhaustividad.

3.2.3. Registro de datos y variables

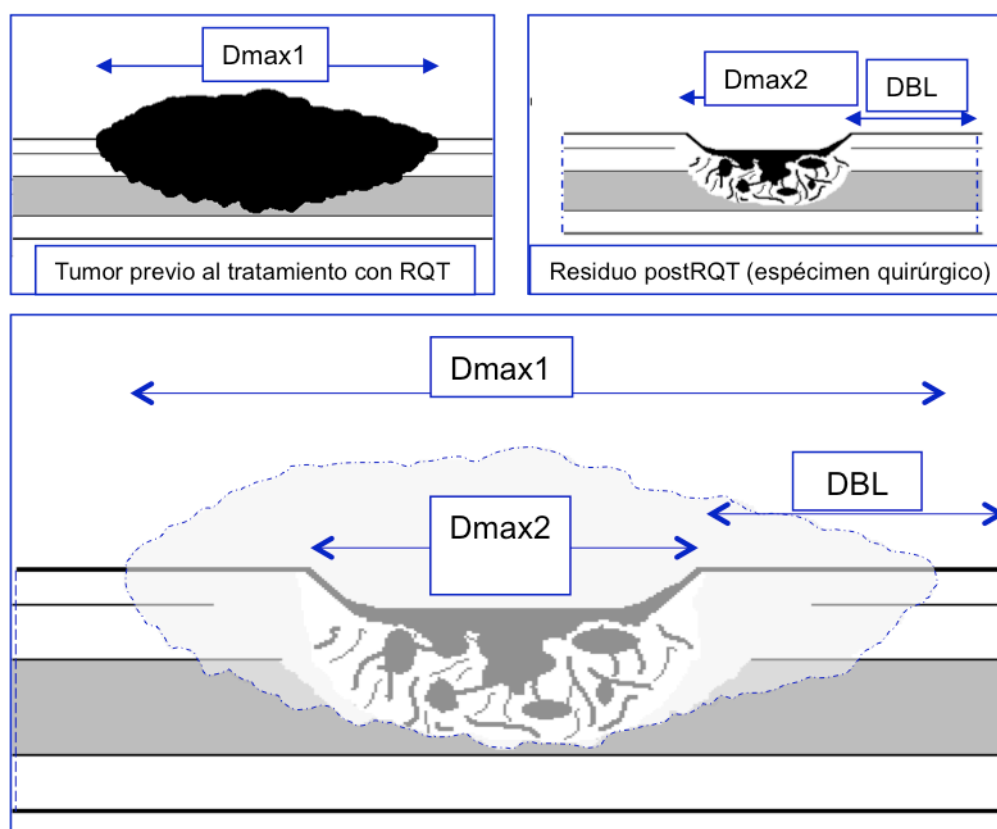
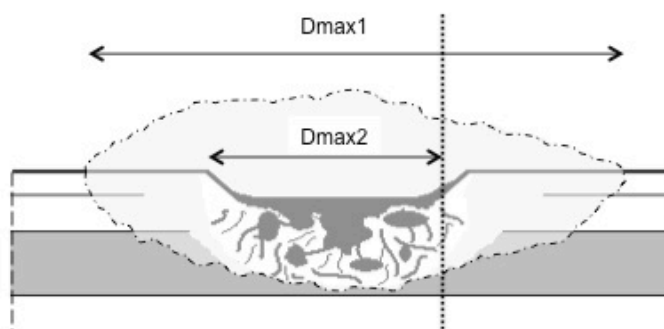
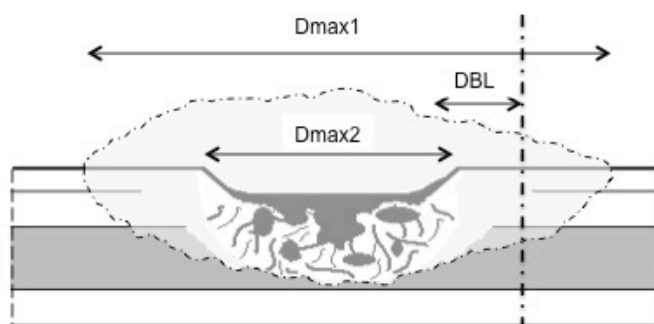


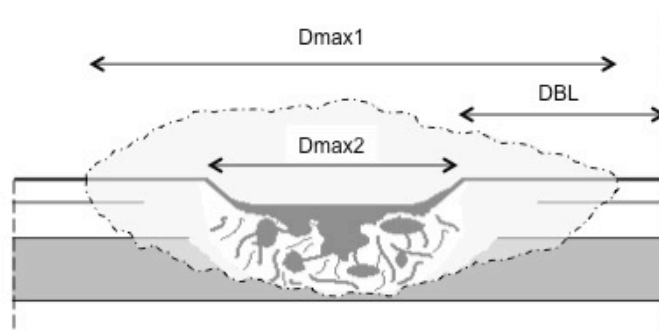
Fig. 4 Detalle esquemático idealizado de la evolución y características del tamaño tumoral y aspecto bidimensional (componentes endoluminal y transmural) pre y post-neoadyuvancia para el estudio de la sección quirúrgica.



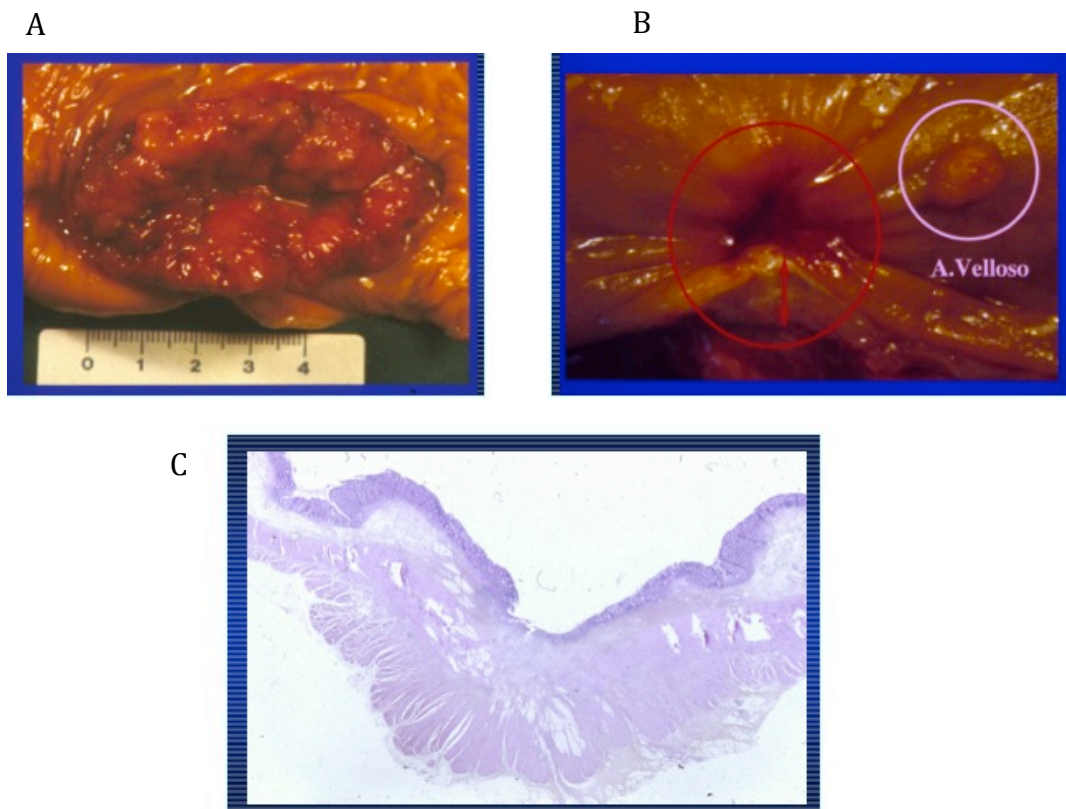
Detalle esquemático del tipo de sección quirúrgica llevada a cabo tras la neoadyuvancia. La línea de puntos marca la línea de sección quirúrgica en su margen distal que, en este caso, contiene residuo tumoral (intratumoral real).



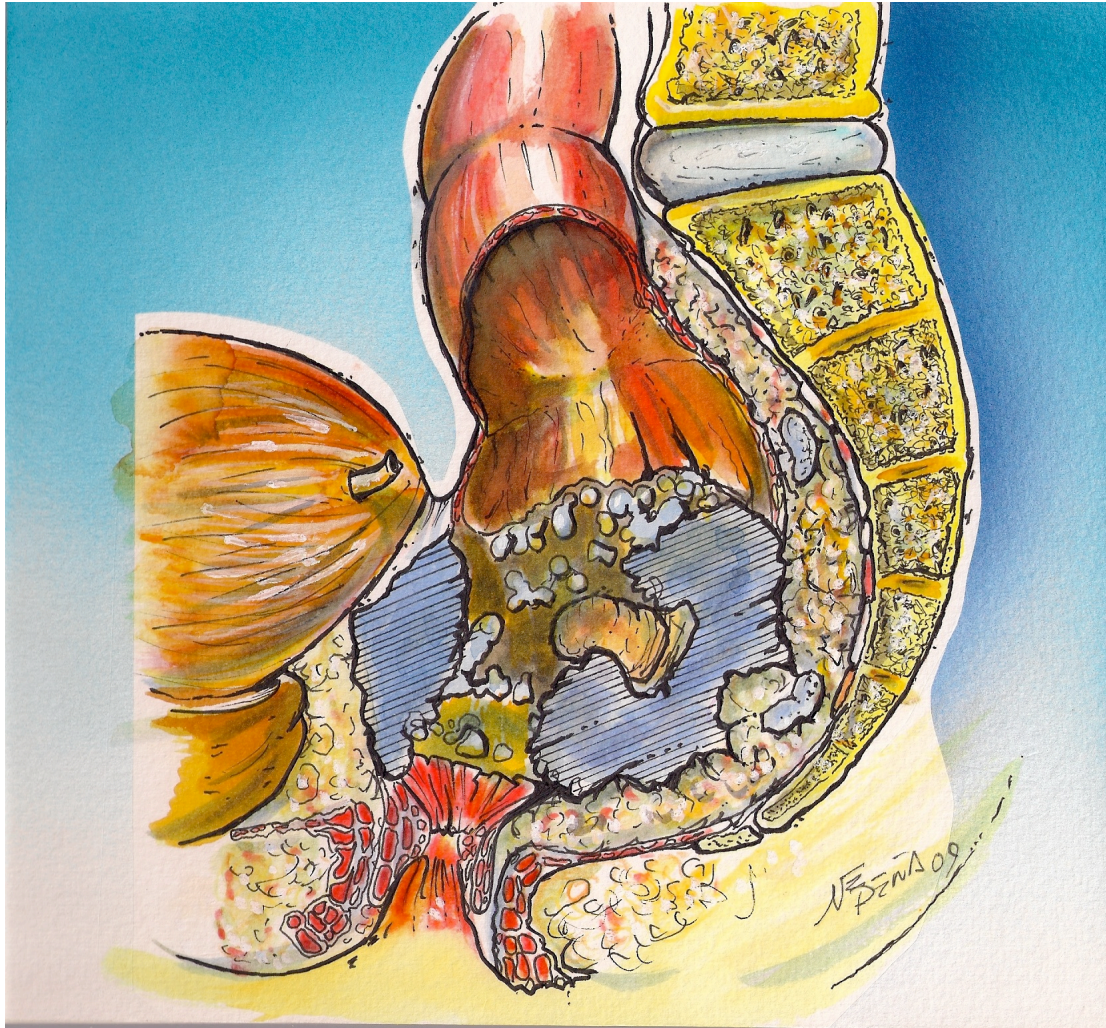
Detalle esquemático del tipo de sección quirúrgica llevada a cabo tras la neoadyuvancia. La línea de puntos marca la línea de sección quirúrgica en su margen distal que, en este caso, virtualmente dentro del espacio ocupado por el tumor inicial (intratumoral virtual).



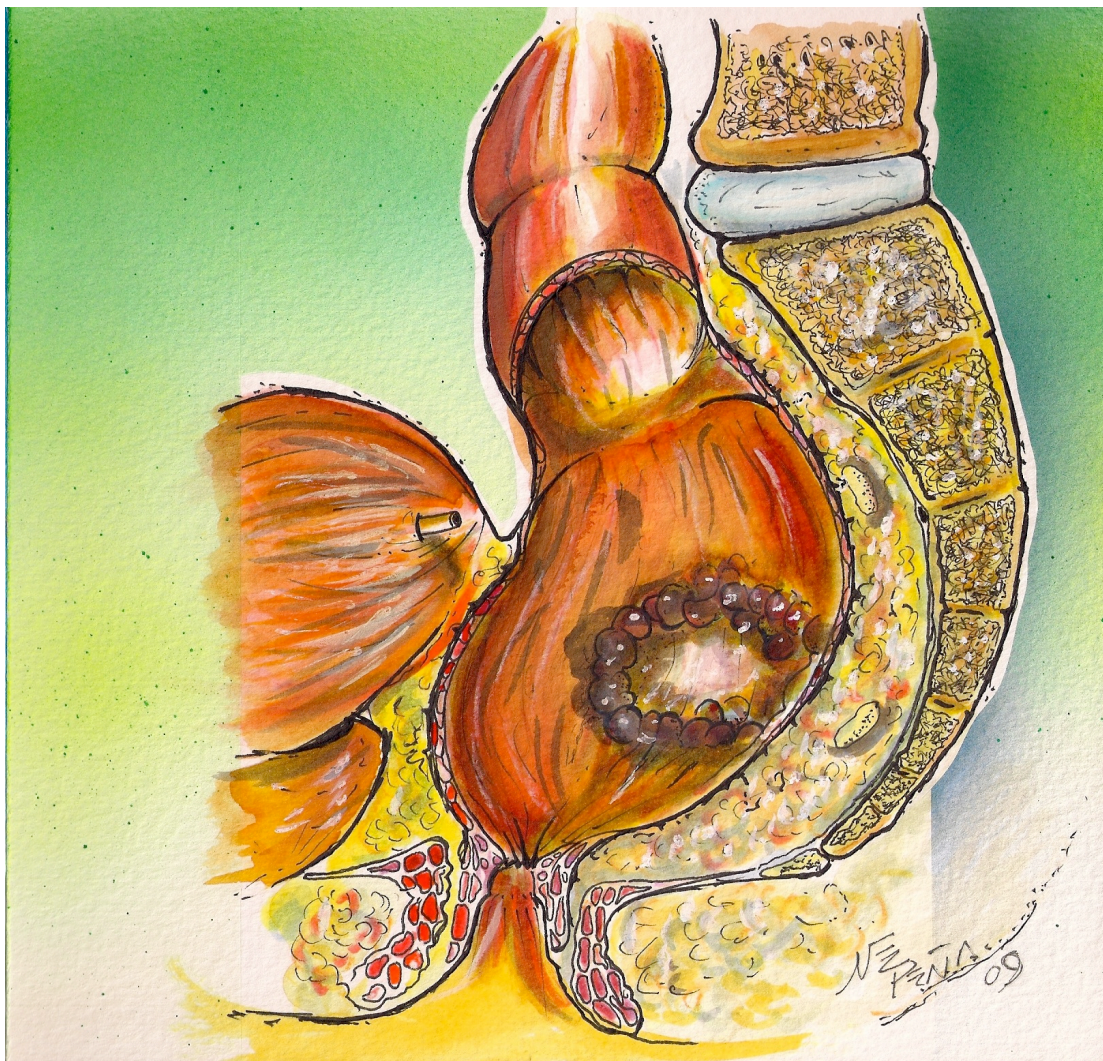
Detalle esquemático del tipo de sección quirúrgica llevada a cabo tras la neoadyuvancia. La línea de puntos marca la línea de sección quirúrgica en su margen distal que, en este caso, estaría libre (extratumoral, margen de seguridad de pared rectal normal).



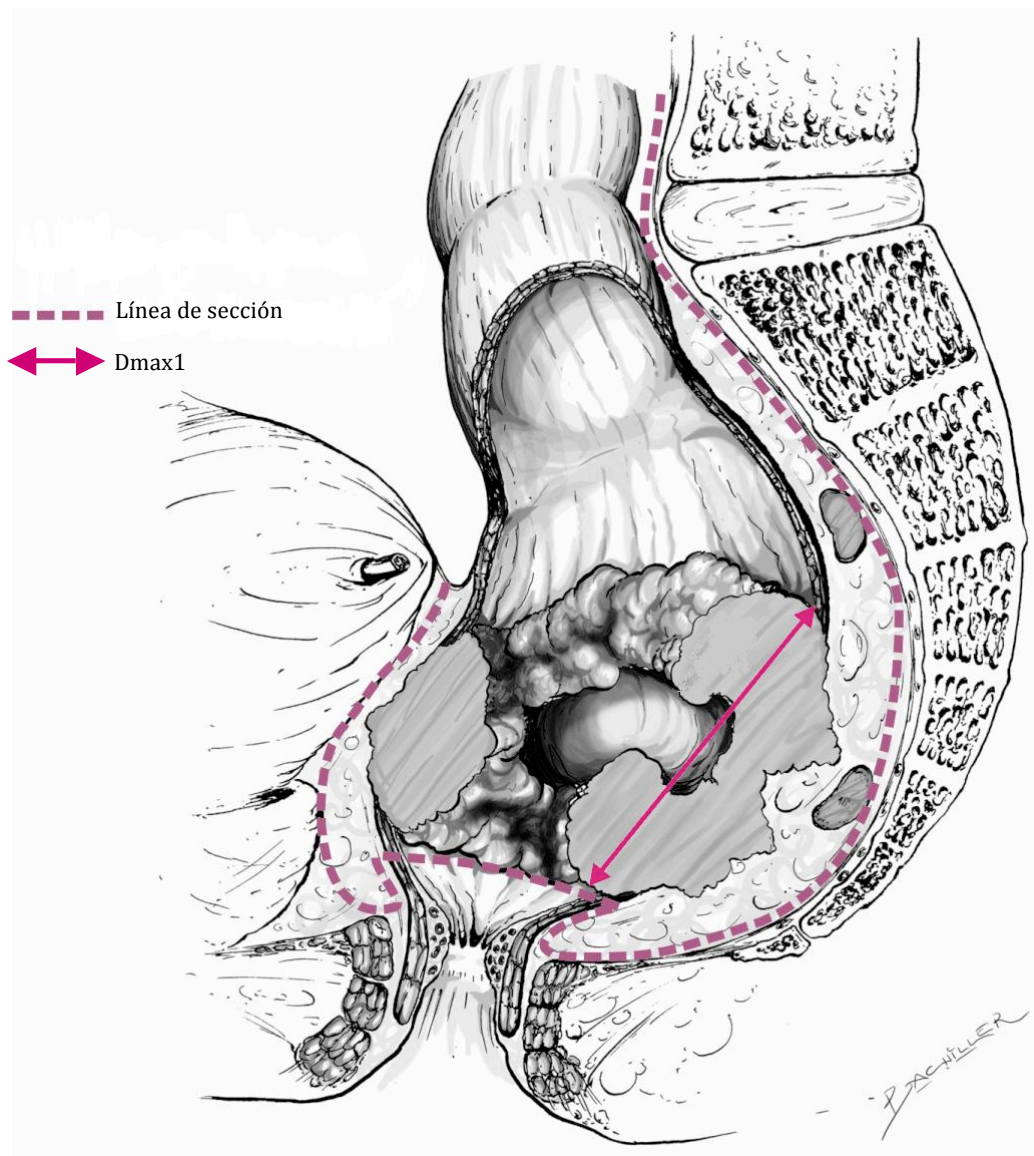
Imágenes macroscópicas de adenocarcinoma de recto cT3 en condiciones diagnósticas (sin tratamiento) (A); imagen macroscópica de regresión en ypT1 después de radioquimioterapia neoadyuvante (B). Se aprecia el patrón morfológico de la regresión tumoral que incluye la sustitución del área neoplásico por tejido de reparación con evolución a cicatriz y pérdida del componente vegetante endoluminal con retracción fibrosa. La imagen al macro-micro (C) demuestra la úlcera con pérdida del epitelio, disminución del grosor de las células de la región submucosa, abundante fibrosis y algunos nidos acelulares mucoides en la periferia que podrían corresponder a efecto reparador después del tratamiento preoperatorio (respondedor extremo ypT0N0).



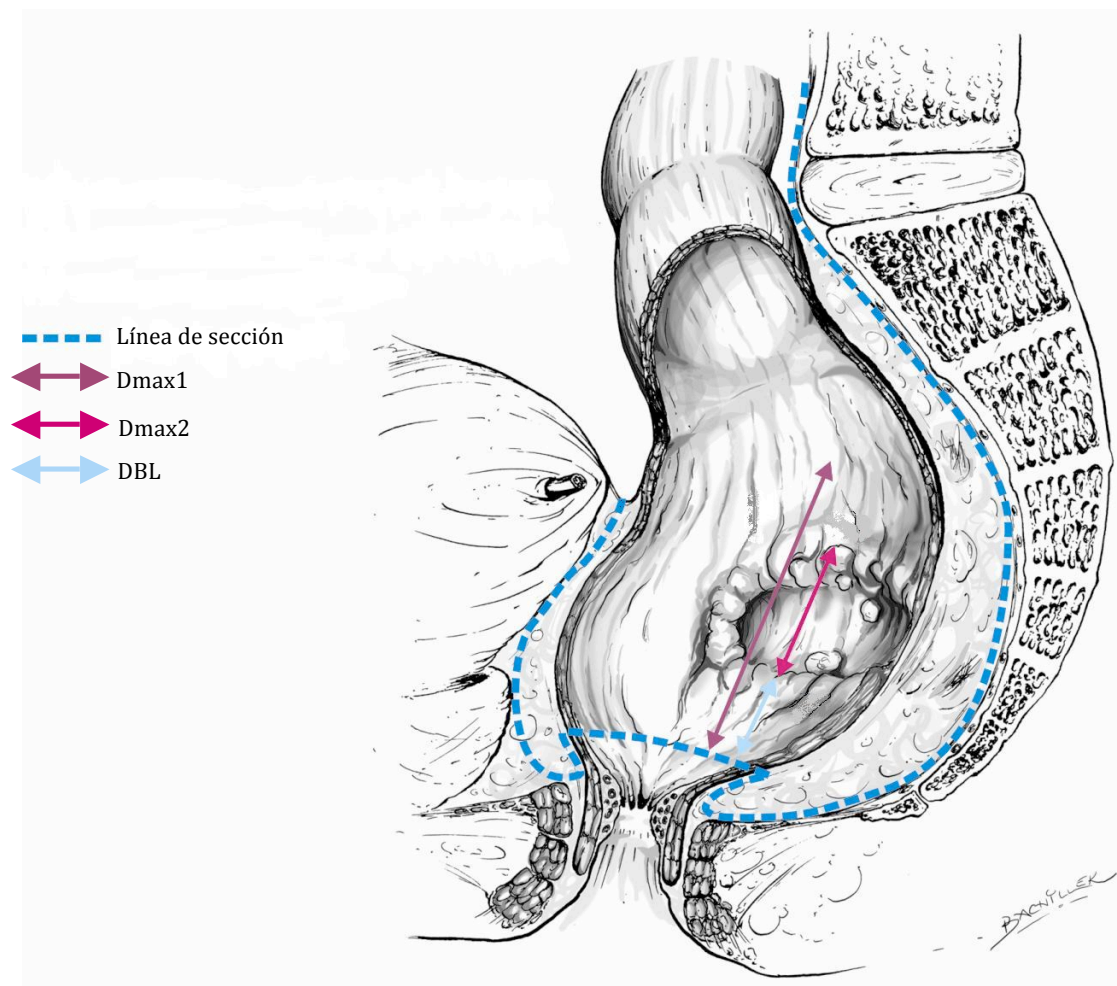
Representación idealizada de una visión sagital y media de pelvis que atraviesa una lesión tumoral de tercio inferior de recto. Se aprecian ganglios linfáticos aumentados de tamaño en el mesorrecto que sugieren una afectación metastásica regional neoplásica. Este esquema correspondería a un adenocarcinoma localmente avanzado (tentativamente cT3N+).



Representación idealizada de una visión sagital y media de pelvis que representa la evolución morfológica macroscópica después de la radioquimioterapia neoadyuvante. Se esquematiza el descenso de tamaño tumoral (*downsizing*) así como el efecto sobre los ganglios linfáticos previamente afectados, junto con la pérdida del componente vegetante endoluminal y transmural, la reepitelización mucosa y el tejido de granulación en la periferia del residuo tumoral postneoadyuvancia.



Representación idealizada de una visión sagital y media de pelvis que atraviesa una lesión tumoral de tercio inferior de recto. En ésta se han superpuesto una línea punteada que representa la línea de sección quirúrgica virtual empleada para la resección del tumor mediante ETM, y una flecha que mide la dimensión tumoral máxima (Dmax1) previo al tratamiento neoadyuvante.



Representación idealizada de una visión sagital y media de pelvis que puede representar la evolución morfológica macroscópica después del tratamiento neoadyuvante. En este esquema se representa con línea punteada la línea de sección quirúrgica que se debería emplear para una resección mediante ETM. Las flechas señalan el tamaño tumoral máximo previo a la neoadyuvancia (Dmax1), el tamaño tumoral del espécimen tras este tratamiento (Dmax2), y la distancia que existe entre el límite del residuo tumoral y el límite de resección quirúrgico distal (Distancia Borde Libre: DBL) empleados para estimar la existencia de sección intratumoral virtual.

La obtención de los datos se realizó revisando las historias clínicas de todos los pacientes bien en soporte digital a través de la intranet del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, bien en soporte papel (la digitalización de las historias no se realizó en pacientes anteriores a 1999). En aquellos casos en que la información no estaba completa se trató de buscarla en los servicios correspondientes. Así con todo, existen datos perdidos principalmente referidos a las descripciones de anatomía patológica de las piezas quirúrgicas, ya que el número de variables aportadas en las mismas ha ido cambiando con el paso de los años y en algunas épocas eran muy técnico-dependiente. En cualquier caso no se han hecho análisis de datos con más de un 15% de valores perdidos.

3.2.4. Estadística

Para el tratamiento estadístico de los datos se ha empleado el programa informático SPSS versión 16 para Macintosh (SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU). La correlación de las variables clínico-patológicas analizadas con el riesgo de recidiva anastomótica se analiza mediante curvas de Kaplan-Meier, los grupos se comparan mediante la prueba de *log-rank test* (Mantel-Cox). Las diferencias en la proporción de recidiva anastomótica según la distancia al borde de resección, el estadio tumoral y ganglionar patológico, y el evento riesgo de resección intratumoral virtual se analizan mediante el test exacto de Fisher.

RESULTADOS

*“Sólo quienes intentan lo absurdo
consiguen lo imposible.”*
(M.C. Echer)

4. RESULTADOS

Entre abril de 1995 y enero de 2008, 281 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de recto se registraron en la base de datos prospectiva y activa para estudio clínico evolutivo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. De ellos, 180 pacientes con cT3-4 o cN+ fueron tratados con radioquimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con preservación del complejo esfinteriano ano-rectal, y por tanto fueron incluidos para análisis. La ratio entre hombres y mujeres era de 1.6:1. La edad media de los pacientes era de 66 años, con un rango entre 31 y 86 años. El tamaño tumoral medio (diámetro máximo: *Dmax1*) era de 5 cm y la mediana de la distancia del tumor al margen anal de 8 cm. La distribución entre los diferentes segmentos rectales fue la siguiente: 23 pacientes entre 0-5 cm, 135 pacientes entre 6-11 y 22 pacientes a más de 11 cm ($p=0.748$). Los datos demográficos se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de los pacientes, del tumor y de los tratamientos (n=180)

Características	No. de pacientes	%
Sexo		
Hombres	111	61.7
Mujeres	69	38.3
Edad (años)		
Media, rango	66, 31-86	
Tumor		
Estadio T clínico		
Tx	2	1.1
T2	7	3.9
T3	158	87.7
T4	13	7.2
Estadio N clínico		
Nx	4	2.2
N0	69	38.3
N+	107	59.4
Histología		
Adenocarcinoma	180	100
Distancia al margen anal(cm)		
0-5	23	12.8
6-11	135	75
>11	22	12.2
Tamaño tumor original (cm)		
≤4	67	37.2
4-8	85	47.2
>8	15	8.3
desc.	13	7.2
Tratamiento		
Radioterapia		
<45 Gy	7	4
≥45 Gy	173	96
Quimioterapia		
5-FU	25	14
Tegafur	54	30
Oxali	101	66
Cirugía^a		
RA	72	40
RAB	82	45.6
RAuB	26	14.4
RIO		
Sí	160	89
1000 cGy	45	25
1250 cGy	114	63.5
1500 cGy	1	0.5
No	20	11

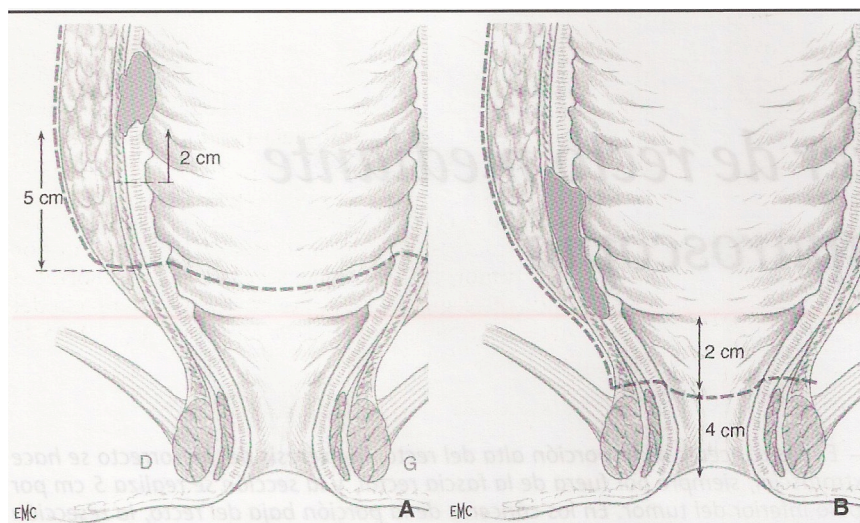
^aRA: Resección Anterior, RAB: RA baja, RAuB: RA ultrabaja

4.1. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

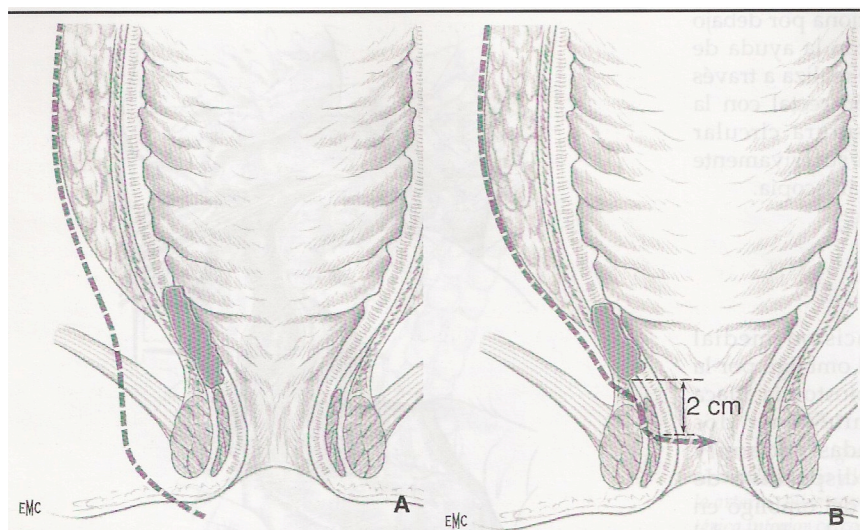
La dosis media empleada en los tratamientos de radioterapia pélvica fue de 50.4 Gy (rango 25.2-50.4 Gy). Sólo 7 pacientes recibieron menos de 45 Gy debido a toxicidad severa. Entre abril de 1995 y mayo de 1998, 25 pacientes recibieron 5-FU en infusión continua durante 96 horas los días 1 y 21 del tratamiento. Desde mayo de 1998 a 2008, 54 pacientes recibieron 400 mg de tegafur administrados vía oral 3 veces al día (cada 8 horas) desde el día 1 al día 28 de la RT, incluyendo fines de semana. Desde mayo de 2001 a 2008, en el curso de un estudio clínico prospectivo, 101 pacientes recibieron dos ciclos de inducción con FOLFOX-4 según el esquema: oxaliplatino 85 mg/m² i.v. el día 1; 5-FU 400 mg/m² i.v. en bolo and 600 mg/m² i.v. infusión continua en 22 h los días 1 y 2; ácido folínico 200 mg/day i.v. los días 1 y 2. El ciclo se repetía tras 2 semanas y la radioquimioterapia con tegafur comenzaba inmediatamente después de completar el segundo ciclo de FOLFOX-4 (62,98).

La cirugía con preservación de esfínter se realizó en todos los pacientes: 72 fueron operados mediante resección anterior (RA), 82 pacientes mediante resección anterior baja (RAB) y 26 mediante resección anterior ultrabaja (RAuB), que se define como la resección anterior del recto con anastomosis colorrectal muy baja entre el reservorio cólico y el ápice del conducto anal cuando el muñón rectal tiene menos de 2 cm (en ocasiones esta anastomosis se denomina colo-supra-anal) (99). El tipo de técnica de resección dependió del criterio del cirujano y se basó generalmente en la localización del tumor. Casi todos los pacientes (160/180) recibieron en el curso de la intervención una sobreimpresión con electrones del espacio presacro (hemipelvis posterior; RIO).

En el análisis anatomopatológico se describen 91 especímenes con una distancia entre el residuo tumoral y el margen distal inferior a 2 cm (DBL<2 cm).



- A. Corte frontal del recto, tumor de la mitad superior; disección correcta extrafascial con sección del recto 5 cm por debajo del polo inferior del tumor.
- B. Corte frontal del recto, tumor de la mitad inferior; exéresis total del mesorrecto con sección del recto 2 cm por debajo del polo inferior del tumor



- A. Cáncer de recto que afecta al conducto anal o está situado a menos de 1 cm del esfínter; plano de la disección durante la amputación abdominoperineal del recto (AAP).
- B. Cáncer de la porción baja del recto; plano de la disección durante una proctectomía con resección interesfinteriana.

4.2. EFECTOS DEL TRATAMIENTO (Tabla 4)

4.2.1. *Downstaging y observaciones patológicas.*

El downstaging tumoral (T) se observó en 110 pacientes (61%) de los cuales ypT0 fueron 23 (12.8%), ypT1 16 (8.9%), ypT2 68 (37.8%), ypT3 68 (37.8%) e ypT4 5 (2.8%); mientras que el downstaging en la afectación ganglionar (N) se registró en 76 pacientes (42%), de los cuales ypN0 fueron 140 (77.8%) e ypN+ 36 (20%). En 107 (59.4%) especímenes se produjo un downstaging de la enfermedad que confinó el residuo tumoral a la pared rectal (ypT0-2N0).

4.2.2. *Downsizing*

La disminución del tamaño (*downsizing*) fue estimada en 150 pacientes (83.3%). El tamaño del residuo tumoral medio (diámetro máximo) fue de 2.5 cm. En 16 especímenes (8.9%), el tamaño máximo de la lesión post-neoadyuvancia fue mayor de 4 cm (ninguno mayor de 8 cm). Se describieron 22 respuestas completas patológicas (ypT0N0) tras el tratamiento de radioquimioterapia preoperatoria.

4.2.3. *Distancia al margen distal quirúrgico*

La distancia existente desde el polo inferior del residuo tumoral al margen distal quirúrgico se encontraba en un rango de entre 0 y 9 cm. Del total, 91 especímenes (50.6%) se encontraron con una distancia inferior a 2 cm (DBL<2 cm). Sesenta y siete (37.2%) presentaron una distancia entre 2 y 5 cm respecto al margen distal quirúrgico. Solo 22 especímenes (12.2%) presentaron una distancia mayor de 5 cm.

Tabla 4. Hallazgos patológicos (n=180)

Características	Núm. de pacientes	%
Estadio T		
ypT0	23	12.8
ypT1	16	8.9
ypT2	68	37.8
ypT3	68	37.8
ypT4	5	2.8
Estadio N		
ypNx	4	2.2
ypN0	140	77.8
ypN+	36	20
Resección intratumoral virtual		
Sí	44	24.4
No	107	59.4
Tumor residual (cm)*		
≤4	156	86.7
4-8	16	8.9
>8	0	0
Efecto downsizing		
Sí	150	83.3
No	13	7.2
Respuesta completa (ypT0ypN0)	22	12.2
Distancia al margen quirúrgico(DBL mm)		
0-10	41	22.8
11-20	50	27.8
21-30	37	20.6
31-40	15	8.3
41-50	15	8.3
>50	22	12.2

* Dimensión máxima del residuo tumoral

4.3. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS

La mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes fue de 41.11 meses (rango 0.36-143 meses). Durante este periodo de tiempo 48 pacientes recidivaron, de los cuales 15 desarrollaron una progresión local, y 9 la recaída en la anastomosis (Tabla 5). En el periodo 1995-2002 se registraron 7 recidivas anastomóticas (10%). En el grupo de pacientes no-RIO se registró 1 recidiva anastomótica (5%), así como en dosis de RT pélvica inferior a 50.4 Gy (3%). Se analizaron las posibles correlaciones entre la RAnast y factores de riesgo potenciales (Tabla 6): distancia al margen anal, estadio N clínico, estadio patológico de T y N, régimen de quimioterapia neoadyuvante, RIO y sección intratumoral virtual (Tabla 7). Ninguno de los parámetros evaluados se relacionó estadísticamente con el evento estudiado.

El análisis multivariante confirmó que ninguna de las variables seleccionadas estaba asociada con un riesgo aumentado de recidiva anastomótica (Tabla 8). No obstante, el escaso número de eventos registrados indica que es improbable por insuficiente poder estadístico diferencial.

Las tablas de contingencia (Tablas 9-12) muestran la correlación existente entre los casos con recidiva anastomótica y el estadio tumoral patológico (ypT), estadio ganglionar patológico (ypN), distancia al margen anal (del tumor inicial) y la resección intratumoral, empleando el test exacto de Fisher. Estas mismas variables son analizadas mediante curvas de Kaplan-Meier y comparadas mediante la prueba de *log-rank test* (Mantel-Cox), no encontrando diferencias estadísticamente significativas que pongan en relación las variables analizadas y

la recidiva anastomótica.

Tabla 5. Características de la recidiva anastomótica en los pacientes estudiados: correlaciones.

	Edad	QT	cTN	ypTN	MTX	Tto rescate	Dmax1	Dmax2	DBL (mm)	IntraT sección	Estado	TRL	SG
1	66	OXALI	T3N+	T3N0	Sí	QT	100	20	60	No	VCE	12	28
2	73	OXALI	T3N+	T2N+	Sí	QT	50	12	15	Sí	MCE	14	29
3	61	5-FU	T3N+	T2N+	Sí	Cirugía+QT+RT	30	20	17	No	MCE	41	107
4	70	5-FU	T3N0	T3N0	Sí	Cirugía+QT	40	15	20	No	MCE	17	28
5	51	OXALI	T3N+	T3N0	Sí	Cirugía+QT	80	20	10	No	VSE	9	46
6	48	Tegafur	T3N+	T3N0	No	Cirugía+RIO	50	30	10	Sí	MCE	7	16
7	47	Tegafur	T2N+	T0N0	No	Cirugía	60	28	10	Sí	VSE	33	102
8	62	5-FU	T3N0	T2N0	Sí	Cirugía+QT	32	30	30	No	MCE	40	79
9	79	Tegafur	T3N0	T2N+	No	QT	80	10	50	No	VCE	53	62

QT, quimioterapia; OXALI, oxaliplatino; 5-FU, 5-fluorouracil; MTX, metástasis a distancia; VCE, vivo con enfermedad; VSE, vivo sin enfermedad; MCE, muerto con enfermedad; RT, radioterapia; Dmax1, dimensión máxima pre-neoadyuvancia; Dmax2, dimensión máxima post-neoadyuvancia; DBL, distancia entre el límite del residuo tumoral y el margen distal quirúrgico; IntraT sección, sección virtual intratumoral (sí/no); TRL, tiempo hasta la recidiva local (meses); SG: Supervivencia global (tiempo hasta última revisión, meses).

4.4. HISTORIA NATURAL DE LA RECIDIVA ANASTOMÓTICA POST-NEOADYUVANCIA: PATRÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICO, RESCATE Y EVOLUCIÓN ONCOLÓGICA (Tabla 5)

Del total de pacientes estudiados para este trabajo solo 9 (5%) desarrollaron recidiva anastomótica. Todos menos uno exhibió algún tipo de infraestadificación tras el tratamiento neoadyuvante, el que no tuvo respuesta desarrolló metástasis hepáticas, pulmonares y retroperitoneales. Un paciente tuvo una disminución del tamaño tumoral pero se detectó una afectación ganglionar (N+) no diagnosticada en el estudio de extensión. Este paciente está vivo con enfermedad tras 5 años del tratamiento. La mayoría de los pacientes (6 de 9) presentaron metástasis sincrónicas en órganos y regiones anatómicas a distancia en el momento del diagnóstico de la recidiva anastomótica, principalmente pulmonares y hepáticas.

Siete pacientes fueron operados entre el año 1995-2001, época en la que la ETM se estaba en periodo de implantación sistematizada como técnica estándar en las resecciones rectales. En cuanto a las intervenciones realizadas sobre la recidiva anastomótica se utilizaron distintas técnicas en función de la carga y extensión tumoral y de la clínica del paciente. Así se realizaron cirugías oncológicas para mejorar los síntomas (p.e. obstrucción intestinal, compresión del uréter, rectorragia, etc.) o para reducir masa tumoral (*debulking*) e intentar mejorar el resultado del tratamiento complementario. Es el caso de uno de los pacientes vivos sin enfermedad que en el momento del diagnóstico de la recidiva anastomótica se detectó también una lesión pulmonar única que fue resecada con éxito, así como la lesión rectal, tras lo cual ha permanecido vivo sin evidencia

de cáncer durante 3 años.

De los 4 pacientes vivos al finalizar el periodo de estudio, dos no tenían enfermedad oncológica activa. De entre estos pacientes cabe comentar un evento clínico excepcional que tras diagnóstico de cT2N+ por efecto de la neoadyuvancia presentó un respuesta completa (ypT0N0). En la cirugía se practicó una resección intratumoral virtual y desarrolló una recidiva anastomótica exclusiva que fue intervenida sin complicaciones. En la actualidad sigue con vida con una supervivencia de 10 años. El resto de pacientes inicialmente vivos fallecieron en diferentes intervalos entre el periodo de cierre del estudio y la fecha de redacción final del manuscrito de esta tesis.

Con una mediana de edad de 62 años, la mediana de supervivencia de estos nueve pacientes fue de 46 meses, existiendo 4 pacientes que superaron los 5 años de supervivencia. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 16 meses. El tiempo medio entre el diagnóstico de la recidiva y el último control de seguimiento fue de 29 meses.

Tabla 6. Recidiva anastomótica: análisis univariante*

	Recidiva anastomótica No. (%)	No recidiva anastomótica No. (%)	<i>p</i> *
Distancia al margen anal (cm)			
0-5	0	23	0.34
6-11	7	128	
>11	2	20	
Estadio N clínico			
cN0	3 (4.4)	65 (95.6)	0.51
cN+	6 (5.7)	99 (94.3)	
Estadio T patológico			
ypT0	1 (4.3)	22 (95.7)	0.8
ypT+	8 (5.2)	146 (94.8)	
Estadio N patológico			
ypN0	6 (3.6)	133 (96.4)	0.12
ypN+	3 (8.8)	33 (91.2)	
Sección IntraT Virtual			
Sí	3 (6.8)	41 (93.2)	0.65
No	6 (5.7)	99 (94.3)	
Quimioterapia			
5-FU	3 (12)	22 (88)	0.17
Tegafur	3 (5.6)	51 (94.4)	
Oxaliplatin	3 (3)	98 (97)	
RIO			
<1250 cGy	2 (3.3)	44 (95.7)	0.81
≥1250 cGy	7 (5.2)	127 (94.8)	

* Método de Kaplan-Meier, las diferencias en la tasa de recurrencia se calcularon empleando el test de log-rank.

Tabla 7. Recidiva anastomótica en relación con sección intratumoral virtual y estado ganglionar patológico

	IntraT sección		No IntraT sección	
	ypN0	ypN+	ypN0	ypN+
RAnast	2	1	4	2
No RAnast	35	5	77	19
p=0.151				
RAnast, recidiva anastomótica; IntraT, intratumoral				

Tabla 8. Análisis multivariante del riesgo de recidiva anastomótica

	Hazard ratio (95% CI)	<i>p</i>
Estadio T clínico	0.12 (0.01-1.3)	0.08
Estadio N clínico	1.52 (0.3-7.6)	0.6
Estadio T patológico	1.42 (0.6-3.4)	0.4
Estadio N patológico	3.3 (0.7-14.3)	0.1
Quimioterapia (inducción con oxaliplatino)	0.43 (0.9-2.0)	0.2
Sección virtual intraT	0.6 (0.1-2.9)	0.5
Grado histológico	1.72 (0.45-6.5)	0.4

Tabla 9. Correlación Recidiva Anastomótica / T postoperatorio

			T postoperatorio (ypT)				Total
			ypT0	ypT1	ypT2	ypT3-T4	
Recidiva anastomótica	No	Recuento	22	16	64	69	171
		%	95,7%	100,0%	94,1%	94,5%	95,0%
	Si	Recuento	1	0	4	4	9
		%	4,3%	0,0%	5,9%	5,5%	5,0%
Total		Recuento	23	16	68	73	180
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-cuadrado $p=0,799$ $p>0,05$							

Tabla 10. Correlación Recidiva Anastomótica / N postoperatorio

			N postoperatorio (ypN)			Total
			ypN0	ypN1	ypN2	
Recidiva anastomótica	No	Recuento	139	23	9	171
		%	95,2%	92,0%	100,0%	95,0%
	Si	Recuento	7	2	0	9
		%	4,8%	8,0%	0,0%	5,0%
Total		Recuento	146	25	9	180
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-cuadrado $p=0,619$ $p>0,05$						

Tabla 11. Correlación Recidiva Anastomótica / Distancia al margen anal (cm)

			Distancia margen anal (cm)			Total
			<=3	3-7	>=7	
Recidiva anastomótica	No	Recuento	2	93	76	171
		%	100,0%	94,9%	95,0%	95,0%
	Si	Recuento	0	5	4	9
		%	0,0%	5,1%	5,0%	5,0%
Total	Recuento		2	98	80	180
	%		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-cuadrado $p=0,948$ $p>0,05$						

Tabla 12. Correlación Recidiva Anastomótica / Resección Intratumoral Virtual

			Resección intratumoral		Total
			si	no	
Recidiva anastomótica	No	Recuento	41	101	142
		%	93,2%	94,4%	94,0%
	Si	Recuento	3	6	9
		%	6,8%	5,6%	6,0%
Total	Recuento		44	107	151
	%		100,0%	100,0%	100,0%
Chi-cuadrado $p=0,775$ $p>0,05$					

Fig. 1 Correlación Recidiva Anastomótica / Estadio T postoperatorio (pT)

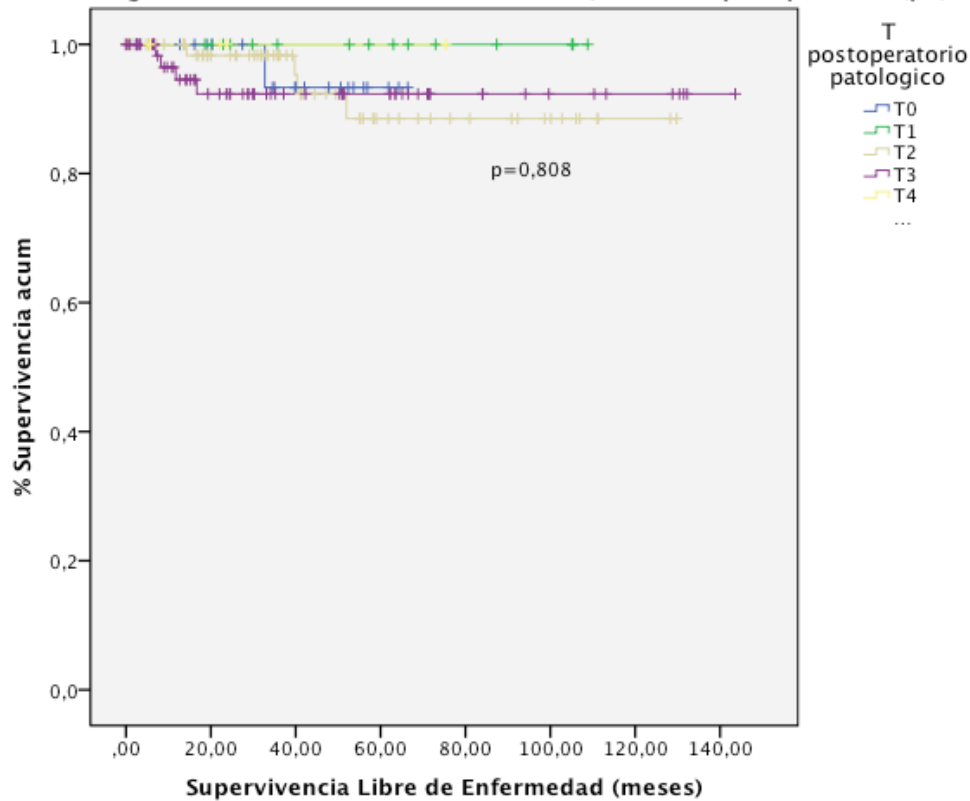
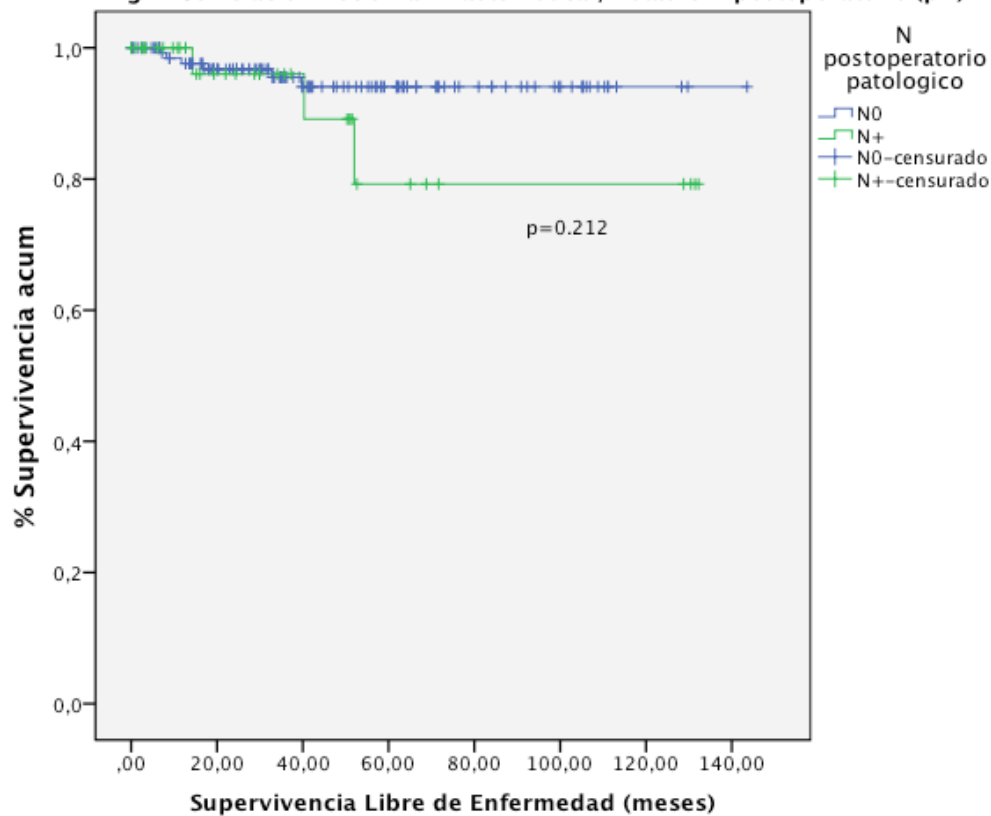
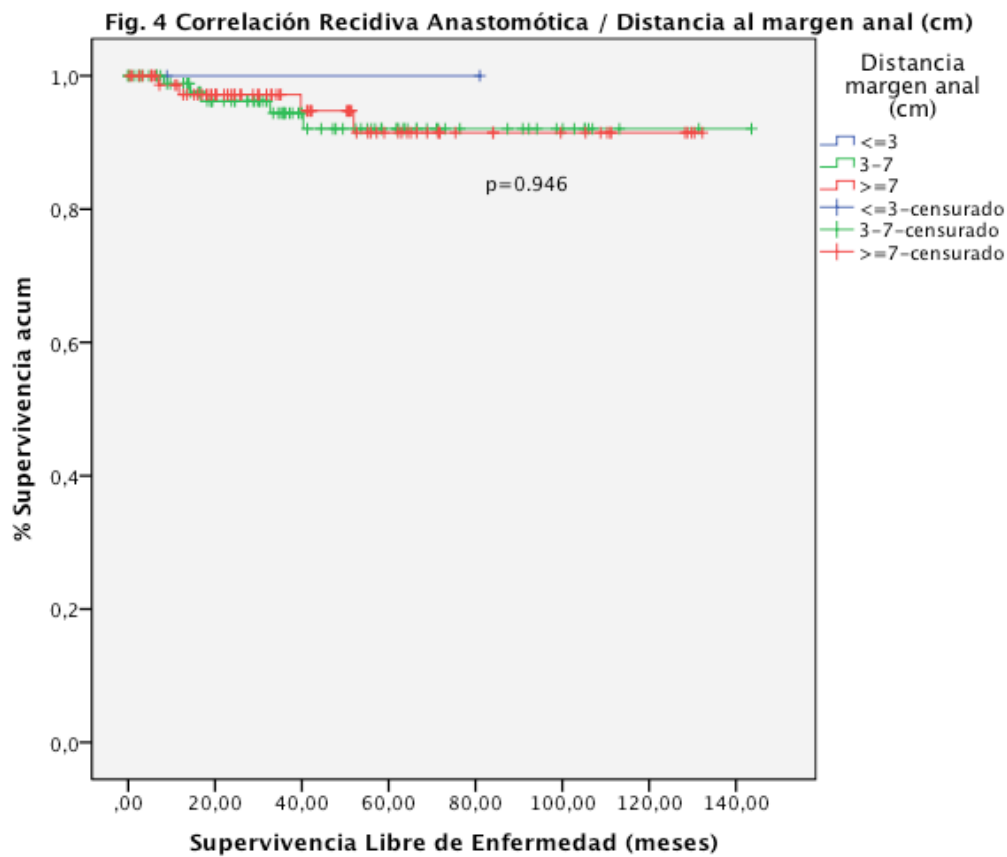
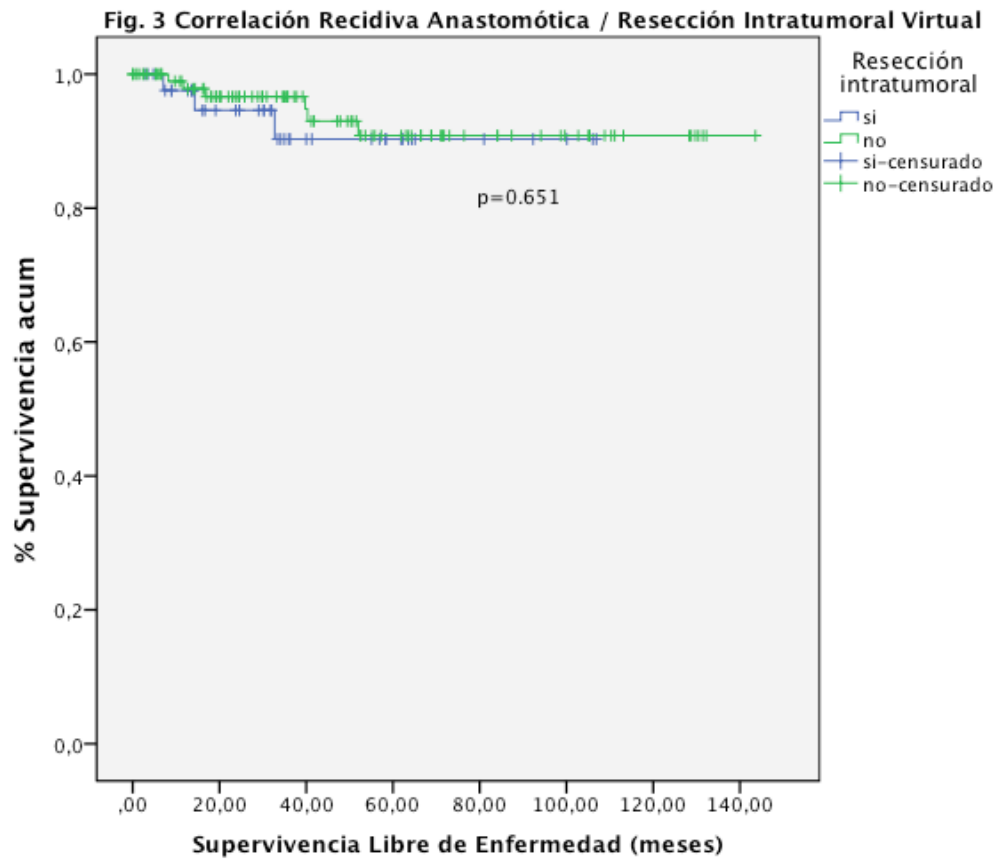


Fig. 2 Correlación Recidiva Anastomótica / Estadio N postoperatorio (pN)





DISCUSIÓN

*“No hay razonamiento que
siendo bueno, si es largo, lo parezca.”*
(Miguel de Cervantes)

5. DISCUSIÓN

5.1. EFECTOS PÉLVICOS POST-NEOADYUVANCIA: RESPUESTA TUMORAL Y CONTROL LOCAL

La historia natural del cáncer de recto en el contexto moderno de un abordaje terapéutico multimodal continúa siendo un motivo de análisis para la mejora continua del índice terapéutico (70,100). Los patrones de recidiva local y su impacto en la calidad de vida y oportunidades de rescate de los pacientes son decisivos para evaluar la eficacia de los resultados de los tratamientos. Se ha sugerido que la recidiva anastomótica tiene un interés particular seguimiento programado y en el diagnóstico temprano de la recaída debido a sus opciones técnicas más accesibles de tratamiento de rescate.

Estudios con metodología de metanálisis (58,101) y de revisión sistemática (46,102) han destacado recientemente los efectos inequívocos de la radioquimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado incluyendo el aumento de las respuestas patológicas completas (pCR), reduciendo significativamente el riesgo de recidiva local (LR), aumentando la tasa de toxicidad, pero sin impacto en la supervivencia comparado con la radioterapia preoperatoria exclusiva. No obstante, tanto estos trabajos como otros estudios randomizados con radioquimioterapia neoadyuvante no describen en detalle los patrones topográficos de las recurrencias pélvicas (44,45,49,55,78,103). Las recidivas anastomóticas en cáncer de recto han sido descritas de manera anecdótica en instituciones expertas con una incidencia que oscila en torno al 5.8% y 11.8% (79,80,104).

El escenario de la práctica clínica para el cáncer de recto localmente

avanzado en la última década ha sido la realización de cirugía radical tras radioquimioterapia neoadyuvante (70,95). Los eventos en la región pélvica relacionados con el cáncer se deben interpretar en el contexto de los efectos de la radiación inducidos por el tratamiento neoadyuvante. De entre las distintas características, el *downstaging* en cáncer de recto es medible y está relacionado con la evolución del paciente (57,82), mientras que el *downsizing* se ha estudiado en términos de reducción volumétrica (media 70.2%) y está relacionado con características de pronóstico favorable como el estado ypN, los márgenes de resección circunferencial, supervivencia libre de enfermedad y global (61,66,79,80,84), así como en la decisión quirúrgica en términos de distancia al margen distal para indicar cirugía con preservación del complejo esfinteriano (80,86).

En este trabajo el *downstaging* del tumor (T) se estimó en 110 pacientes (61%), mientras que en la afectación metastásica ganglionar (N) se calculó en 76 pacientes (42%). En cuanto al *downsizing*, calculado en el 83.3% de los pacientes comparando sus estudios de estadificación inicial y los hallazgos de los especímenes analizados. La respuesta patológica completa del 12.2%, solo asociable a un efecto intenso de la neoadyuvancia. Estos resultados generados en el contexto de un grupo de cirujanos entrenados y motivados en el valor de la neoadyuvancia con radioquimioterapia, son el motor que ha impulsado la tendencia a la realización de un número significativo de cirugía preservadora del esfínter.

5.2. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: HISTORIA NATURAL TRAS CIRUGÍA EXCLUSIVA

La experiencia más extensa publicada analizando la recidiva anastomótica (RAnast) y los factores asociados tras excisión total mesorrectal (ETM) ha comparado una cohorte de 38 pacientes con RAnast de 876 tratados con cirugía curativa (87,105,106). El estadio tumoral T avanzado (T3-4), la invasión microscópica del margen distal y un CEA elevado se asociaba significativamente en los pacientes que sufrieron RAnast. La no invasión del margen distal, una distancia inferior a 10 mm o la ausencia de tratamientos adicionales influyen en los resultados entre los grupos estudiados.

El perfil clínico-patológico de la recidiva anastomótica comparado con el de otras localizaciones pélvicas en el cáncer de recto recidivado muestra una menor frecuencia en la elevación del CEA (0% vs 85%), se asocia a menor número de síntomas (13% vs 69%) y tiene un mejor desenlace: 72.7% vs 26.4% de supervivencia a 3 años ($p=0.005$). El tiempo medio hasta la RAnast u otras localizaciones de recidiva pélvica eran similares (14 vs 12 meses, respectivamente) (97,107).

La incidencia de RAnast en el contexto de una ETM de calidad era del 2.7% en el ensayo Holandes sobre ETM. La adición de una RT de ciclo corto disminuía la incidencia hasta un 0.7%. En ausencia de RT, la RAnast era la segunda localización de recidiva pélvica tras la región presacra: 25 vs 19 de un total de 704 pacientes. Teniendo en cuenta que la RAnast es un evento asociado a la cirugía con preservación de esfínter, la incidencia cruda fue de 5/18 en el brazo de la RT (0.7%) y de 19/33 (2.7%) en el de ETM exclusiva (84,86,95).

5.3. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

Kusters y cols. han recogido la incidencia de RAnast tras cirugía en Europa (con y sin RT preoperatoria) y en Japón (en ausencia de tratamiento neoadyuvante con un gran número de pacientes con T3-4, 51% o N1-2, 41%). La incidencia de RAnast fue de 2/379 (0.5%) en el grupo de ETM+RT, 8/376 (2.1%) en el de ETM exclusivo y de 5/324 (1.6%) en el de cirugía sola en el National Cancer Center Hospital de Tokyo. Estos datos sugieren que la radioterapia preoperatoria puede esterilizar los depósitos laterales extramesorrectales del tumor.

Chaisemartin y cols. describieron los patrones topográficos y el pronóstico de la recidiva local del cáncer de recto en el contexto de una cirugía con ETM. En un periodo de 11 años se registraron 201 pacientes tratados y seguidos prospectivamente. La RAnast se desarrolló en 1/53 pacientes estadio I, 5/54 estadio II, 3/46 estadio III y 0/24 estadio IV. La RT preoperatoria se administró a 65 pacientes (en 15 de los cuales se combinó con infusión continua de 5-FU). La recidiva anastomótica en comparación con otro tipo de recidivas pélvicas (9 pacientes en total) se observó en 4 pacientes tras tratamiento preoperatorio (1 en el grupo de recidiva pélvica), se asoció con mayor oportunidad de practicar cirugía R0 de rescate (9/9 vs. 2/9, $p=0.002$) y tuvo un impacto en la muerte por cáncer a los 2 años: 0/9 y 7/9, en recidiva anastomótica vs recidiva en otras localizaciones pélvicas. El resultado favorable de los pacientes rescatados tras recidiva anastomótica anima a los autores a recomendar un diagnóstico temprano de este patrón particular de recidiva pélvica.

Una extensa y actualizada revisión de 1140 pacientes del Yonsei University College Hospital de Korea, ha comunicado 38 pacientes con RAnast tras ETM (87,108). La afectación del margen distal y el estadio T avanzado (T3-4) fueron identificados como factores de riesgo asociados a la RAnast en el análisis multivariante. Un margen distal ≤ 10 mm no influyó en la incidencia de RAnast (4.2% vs 4.1%) para los pacientes que recibieron radioquimioterapia adyuvante, siendo del 7.2% para los pacientes con neoadyuvancia. El diámetro del tumor era más pequeño en el grupo que recibió neoadyuvancia (3.8 ± 2.1 cm, media y desviación estándar, rango 1-12 cm, $p < 0.001$) y la incidencia de afectación microscópica del margen fue de 0% en el grupo de cirugía exclusiva, 1% en el grupo de terapia adyuvante y de 1.5% en el de neoadyuvancia.

Los resultados previamente mencionados de Kusters M y cols., analizaron la influencia del tratamiento combinado y el efecto de la radioterapia en el control local. En este estudio multicéntrico y randomizado se analizaron a 1417 pacientes con adenocarcinoma de recto localizado dentro de los 15 cm desde el margen anal y libres de enfermedad metastásica al diagnóstico. Se hicieron dos grupos en los que se compararon aquellos que fueron tratados con RT+ETM frente a otros tratados con ETM en exclusiva. Se observó que la radioterapia reducía las recidivas locales en todas los segmentos rectales y era especialmente efectiva en la prevención de la recidiva anastomótica, con una tasa de recidiva local a los cinco años del 0.7% en el grupo de RT+ETM y del 2.7% para el grupo de ETM ($p = 0.003$). En los pacientes que fueron intervenidos mediante resección anterior (RA) la mayoría de las recidivas fueron anastomóticas 24/67 (36%) o presacras 19/67 (28%). De acuerdo con el margen distal y el estadio ganglionar patológico la radioterapia no se asoció con riesgo menor cuando los márgenes

eran inferiores de 5 mm (recidiva local a 5 años en el brazo de RT+ETM de 11.8% vs 28.6% en pN0 y pN+ respectivamente, frente al 5.6% vs 30% del brazo de ETM exclusiva; $p<0.001$). En la experiencia institucional motivo de este estudio no se detecta relación estadísticamente significativa entre la recidiva anastomótica y el margen distal quirúrgico ($p=0.46$). Tampoco se correlaciona este tipo de recaída con la sección intratumoral virtual con una estimación matemática formulada en base al efecto downsizing post-neoadyuvante. Esto podría ser explicado en parte por el diferente esquema de radioterapia empleado y a la utilización de un componente RIO como sobreimpresión de la hemipelvis posterior, en el tratamiento neoadyuvante.

5.4. BIOLOGÍA DE LA LÍNEA ANASTOMÓTICA Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER

La línea anastomótica tiene una biología especial que la puede relacionar con la evolución del cáncer en los pacientes con neoplasias de recto. Revisiones sistemáticas y meta-análisis han informado de un aumento de la recidiva local y de disminución de la supervivencia tras dehiscencia anastomótica, tanto en anastomosis por cirugía en cáncer de colon como de recto (98,109,110).

Un análisis conjunto del ensayo sueco sobre cáncer de recto, el ensayo holandés de ETM, el CAO/ARO/AIO-94, EORTC 22921 y del ensayo polaco sobre cáncer de recto informó de que la fuga anastomótica estaba negativamente asociada con la supervivencia global, pero no con la supervivencia específica por cáncer (100,111).

Harris y cols., en el contexto específico de radioquimioterapia neoadyuvante, observaron dehiscencia anastomótica en un 10.1% de los

pacientes: 55% fueron reoperados, 25% requirieron una relaparotomía (101,112). El evento “fuga anastomótica” ha sido incluido en la evaluación del riesgo en el cáncer colorectal estadio B de Dukes (102,113) como predictor de supervivencia a largo plazo (de 3 a 10 años) y no parece estar en relación con la experiencia quirúrgica (factor cirujano) (103,114).

Un trabajo reciente de K. Bujko y cols. analizaba mediante una revisión sistemática de 17 estudios, si la resección <1cm respecto al margen distal tiene algún tipo de repercusión oncológica. En el análisis de la recidiva anastomótica concluían los autores que el riesgo relativo de padecerla era 1.6 veces mayor si la distancia era <1cm respecto a los de >1cm de margen distal (95% IC 0.8 – 4.1), pero sin significación estadística ($p=0.221$; test de heterogeneidad, $p=0.97$). Es un dato indirecto que refuerza la hipótesis propuesta en este trabajo de tesis, en relación a la escasa influencia de la distancia al margen de resección y la recidiva anastomótica (104,115).

En el diagnóstico de recidiva anastomótica es decisivo de diferenciar los componentes topográficos de lesión dominante en la recidiva local pélvica. La localización presacra es, como se ha señalado anteriormente (95), la región intrapélvica más frecuente de la recaída local en el cáncer de recto. En la situación post-ETM la porción rectal donde se realiza la anastomosis está en relación directa con esta región. La progresión presacra puede infiltrar por contigüidad la anastomosis generando confusión en el diagnóstico. Las figuras 5 y 6 muestran las imágenes de TC de los pacientes de la cohorte analizada obtenidos en el seguimiento de la enfermedad. Se observa como el engrosamiento de la pared rectal se circunscribe en exclusiva a la misma (fig. 5A

y 5B), con plano radiológico diferencial respecto a la cavidad presacra. La rectoscopia y biopsia sobre la línea de anastomosis confirmó adenocarcinoma rectal. La imagen de la figura 6 muestra una recidiva mixta, donde la masa tumoral afecta a la región presacra invadiendo estructuras óseas y partes blandas y la pared rectal.

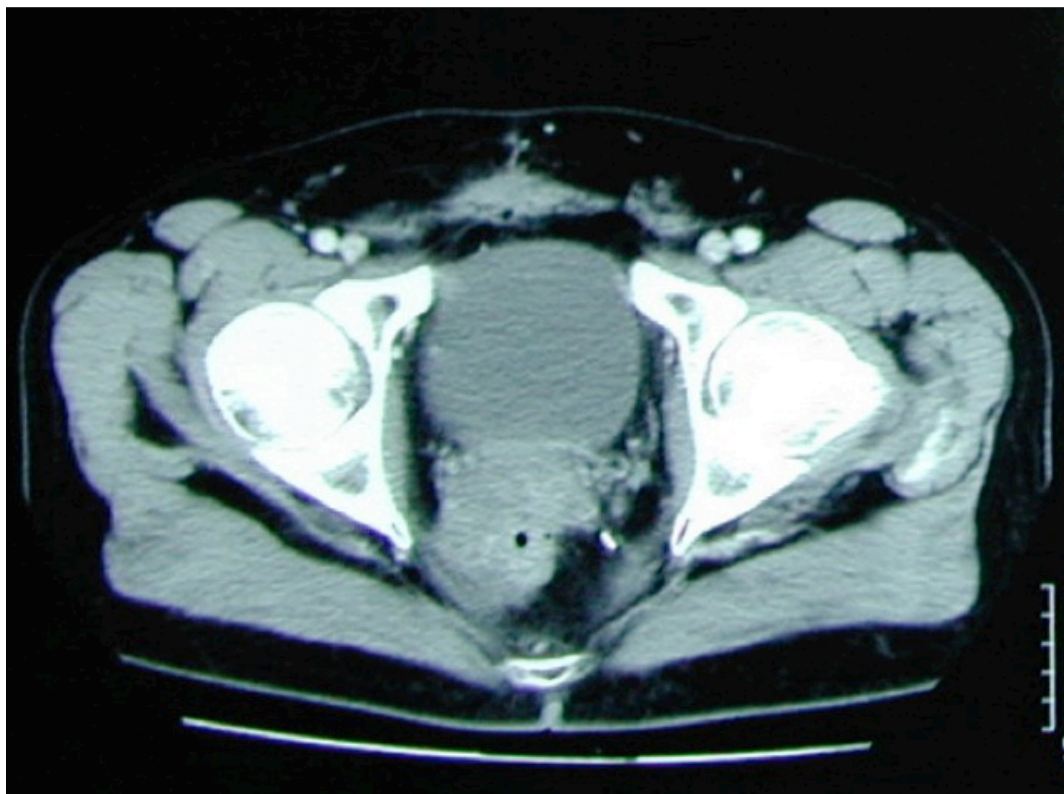


Figura 5A. Imagen axial de TC de pelvis con lesión que ocupa la luz y se circunscribe a la pared rectal a la altura de la anastomosis practicada en la primera intervención. Esta imagen pertenece a una paciente de la cohorte estudiada en la que se diagnosticó recidiva anastomótica confirmada mediante biopsia. Fue rescatada con cirugía confirmando la ausencia de extensión en la región lateral pélvica derecha (radiológicamente dudosa).

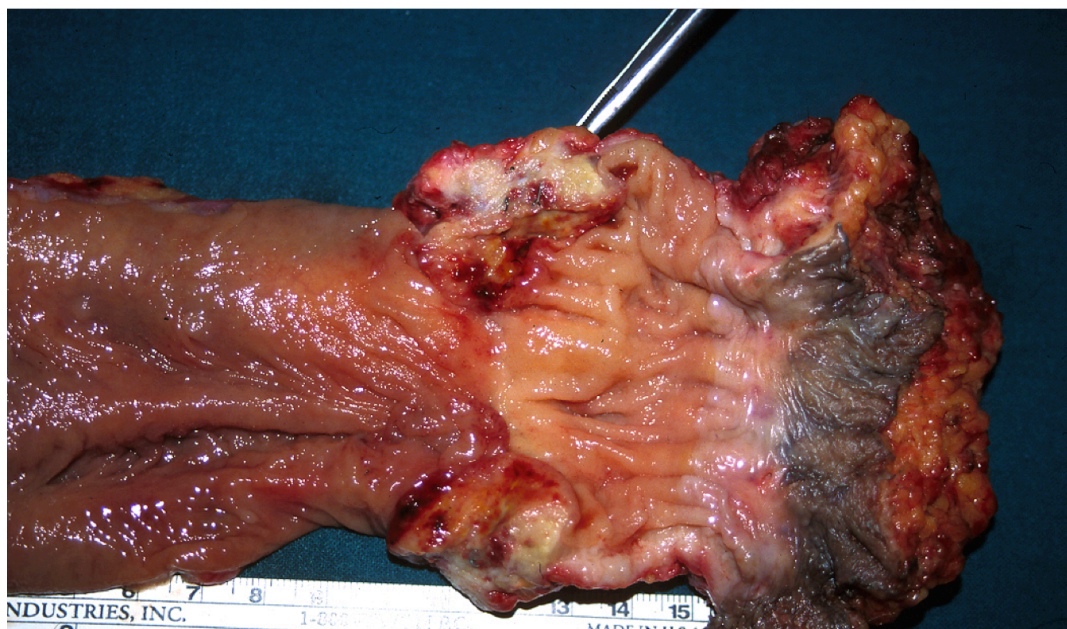


Figura 5B. Detalle de la pieza de resección abdominoperineal de la paciente de la imagen anterior y que presenta una recidiva en la anastomosis recto-sigma (señalizada con pinza de disección).

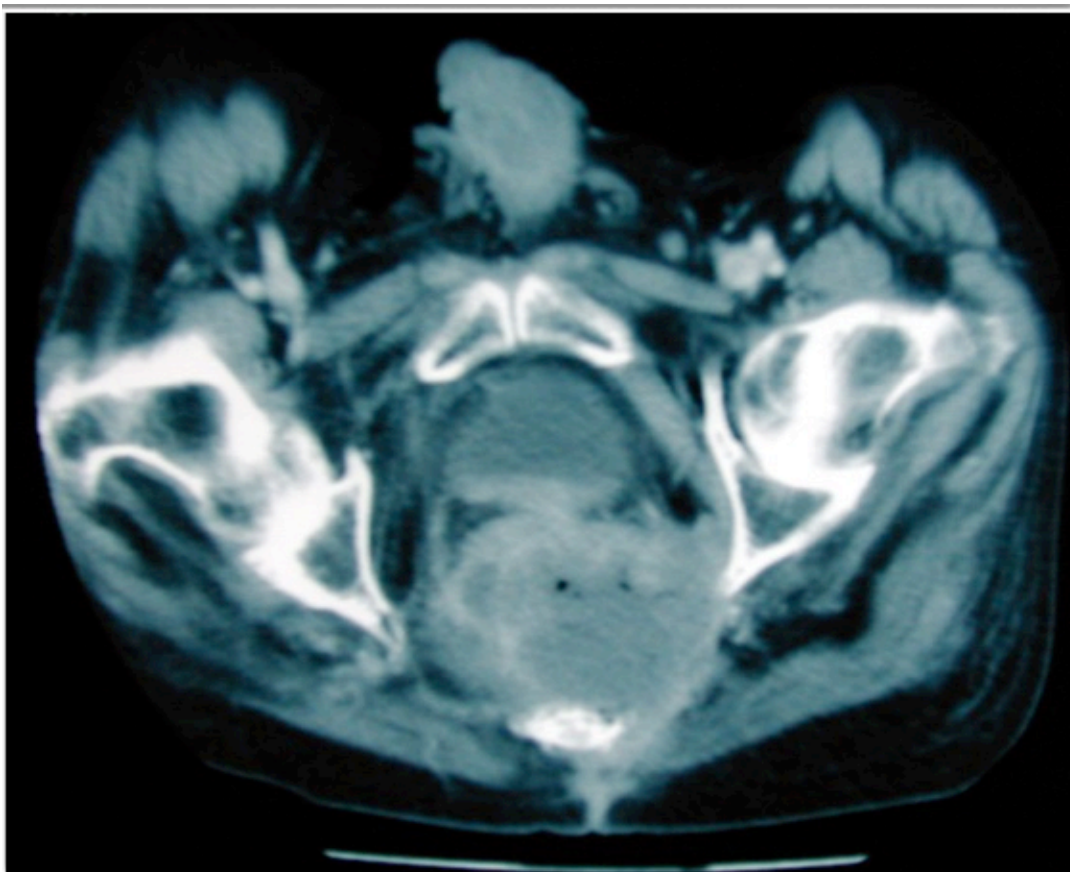


Figura 6. Imagen axial de TC de pelvis con lesión que ocupa la luz y se extiende a los tejidos colindantes alcanzando el espacio presacro. Esta imagen también pertenece a un paciente de la cohorte estudiada en el que se diagnosticó recidiva presacra con extensión a la anastomosis.

En el presente análisis se ha generado empleando radioterapia intraoperatoria con sobreimpresión de electrones (RIO) sobre el espacio presacro a modo de componente intensificador del tratamiento en el marco de un tratamiento multimodal optimizado. En el modelo de cáncer de recto localmente avanzado, la RIO ha demostrado reducir la incidencia de recidivas locales en la región del *target* (volumen blanco) por debajo del 10% (57). El uso de RIO presacra puede ser un elemento que modifique los patrones de recidiva pélvica aumentando el riesgo de recidivas relacionadas con persistencia o riesgo linfovascular o resección insuficiente de los ganglios, o las estructuras de partes blandas pélvicas (61,66,79,80). Resulta de particular interés lo observado en una experiencia multicéntrica en RIO a nivel europeo, donde la QT adyuvante

aumentó significativamente el control pélvico en vez de las metástasis a distancia, aunque los datos de patrones anatómicos de progresión no fueron específicamente analizados en términos de topografía intrapélvica (80).

5.5. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: RADIOQUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La máxima respuesta que se puede obtener con la radioquimioterapia tras neoadyuvancia es lograr un estadio ypT0N0. Esta particular categoría de respuesta está asociada con una evolución favorable incluyendo una menor propensión a desarrollar recidivas local o a distancia así como un aumento de la supervivencia. Las tasas de recidiva local oscilan entre 2.4% y 2.8% (105,106) con menor incidencia en los pacientes sometidos a resecciones anteriores bajas y con una incidencia de recidiva a distancia tardía ocasional (28% tras 5 años de seguimiento) (107). Ninguno de los trabajos mencionados evalúa la tasa de recidiva anastomótica. En la experiencia actual evaluada uno de los pacientes ypT0N0 desarrolló RAnast.

Entre los efectos inducidos sobre el tumor por el tratamiento neoadyuvante, downsizing y downstaging han sido asociados con un resultado favorable relacionado con el cáncer incluyendo las variables de control local (84,86). En el cáncer de recto la lesión primaria se asume que crece y se expande tridimensionalmente sobre la pared rectal y se supone que tras la quimiorradiación la remisión tumoral consiste en una combinación de reducción neoplásica tridimensional y repoblación de la pérdida de sustancia con tejido de reparación que se asienta sobre el área previamente afectado por el cáncer. En los especímenes de pared rectal donde se ha producido una respuesta

macroscópica relevante se pueden observar pequeños nidos de células cancerígenas. La decisión quirúrgica de realizar una cirugía con preservación de esfínter en la práctica clínica dinámica tiende a adaptar la condición anatómica de la respuesta del cáncer en la pared rectal. La especulación de haber practicado una sección quirúrgica sobre un segmento inicialmente afecto ha sido analizada en este trabajo mediante formulación matemática estimando que 44 pacientes se encontraban en riesgo por esta circunstancia, de los cuales solo 3 desarrollaron finalmente una recidiva anastomótica (Tabla 12). La baja incidencia de RAnast tras los efectos de la radioquimioterapia neoadyuvante, incluso en el escenario de mayor riesgo como es el de la sección intratumoral virtual del margen distal, sugieren que la biología de este tejido tras el tratamiento le protege significativamente de reactivación oncológica (Fig. 2 y 3).

5.6. RECIDIVA ANASTOMÓTICA: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE

Kusters y cols. (108) han señalado que un 77% de los tratamientos de rescate por RAnast se pueden realizar con intención radical. Esta localización es la que con mayor probabilidad puede ser resecada con radicalidad, siendo la más desfavorable la afectación presacra (28%). En su experiencia, 16 pacientes (41%) fueron intervenidos mediante abordaje abdominoperineal, 17 pacientes (43%) mediante resección anterior baja, mientras que 6 (15%) requirieron un abordaje abdomino-transacro. La supervivencia específica por cáncer a 5 años, en esta condición particular fue del 60%.

En este trabajo, la cirugía ha sido practicada como un componente del tratamiento de rescate tras RAnast en 6 de los 9 pacientes (mientras que la QT lo

ha sido en 7 pacientes). Cuatro sujetos aún están con vida (2 sin evidencia de enfermedad tras 27 y 101 meses de seguimiento y 2 con enfermedad 28 y 61 meses respectivamente). Estas intervenciones han supuesto una supervivencia media de 28 meses más en los pacientes rescatados, llegando a sobrevivir más de 1 año siete de los nueve sujetos estudiados. El patrón dominante de recaída fue mixto y sincrónico: local y sistémico. Cabe especular que el tratamiento neoadyuvante debe seleccionar los clones celulares biológicamente más agresivos (radio-quimio-resistentes) y puede comprometer el resultado evolutivo del tratamiento de rescate, por insuficiente ante la alta actividad biológica.

Los datos presentados basados en la experiencia institucional deben contribuir a impulsar programas de preservación del complejo ano-rectal. No obstante, las limitaciones inherentes del presente análisis (análisis retrospectivo, no randomizado, escaso número de pacientes con recidiva anastomótica, y otros factores metodológicos) requieren nuevos estudios en ensayos clínicos especialmente diseñados para evaluar prospectivamente el evento recidiva anastomótica en el contexto de neoadyuvancia y cirugía optimizada al progreso continuo de la medicina del cáncer.

CONCLUSIONES

*“La guerra contra el cáncer estará
mejor ganada si redefiniéramos el
concepto de victoria.”
(S. Mukherjee)*

6. CONCLUSIONES

1. En la historia natural en el cáncer de recto candidato a tratamiento neoadyuvante, la recidiva anastomótica es un evento biológicamente singular que se desarrolla en un contexto de efecto terapéutico preinducido.
2. El margen quirúrgico en el segmento rectal distal preanastomótico está modificado en su extensión neoplásica por el tratamiento preoperatorio. Existen cambios medibles y significativos en la dimensionalidad tumoral pre y postneoadyuvancia.
3. Mediante formulación matemática que interpreta los cambios en la dimensión más desfavorable del tumor inicial se puede estimar que, en la práctica quirúrgica asistencial de un hospital académico experto, el margen distal y por tanto la anastomosis, se realiza con frecuencia (25%) en un segmento rectal que puede corresponder al espacio virtual ocupado por el tumor originalmente en su extensión inferior o distal.

4. El riesgo de recidiva anastomótica postneoadyuvancia no está significativamente aumentado en pacientes con estadio inicial loco-regional avanzado o respuesta patológica desfavorable.
5. El tratamiento neoadyuvante promueve tasas muy bajas de recidiva anastomótica incluso, en condiciones biomorfológicas adversas (radioquimiorresistencia patológica probada y margen distal muy cercano o virtualmente afecto), por lo que es aceptable impulsar programas multidisciplinarios para promover el abordaje quirúrgico conservador del complejo esfinteriano anorrectal.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010;60(5):277–300.
2. Haggard FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009 Nov 1;22(4):191–7.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
4. Greene F. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer-Verlag; 2002.
5. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol*. 2008;47(1):20–31.
6. Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer*. 2004 Jul 5;91(1):23–9.
7. Moran B, Brown G, Cunningham D, Daniels I, Heald RJ, Quirke P, et al. Clarifying the TNM staging of rectal cancer in the context of modern imaging and neo-adjuvant treatment: 'y' 'u' and 'p' need 'mr' and "ct." *Colorectal Dis*. 2008 Mar 1;10(3):242–3.
8. Valentini V, van Stiphout RGPM, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10;29(23):3163–72.
9. Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999 Jun 1;42(6):770–5.
10. Thumbe V, Iqbal M, Bhalerao S. Accuracy of digital rectal examination in the estimation of height of rectal lesions. *Tech Coloproctol*. 2007 Jun 1;11(2):111–3.
11. Yeung JM, Ferris NJ, Lynch AC, Heriot AG. Preoperative staging of rectal cancer. *Future Oncol*. 2009 Oct 1;5(8):1295–306.
12. Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJH, van Engelshoven JMA, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence

- in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*. 2005 Aug 1;26(4):259–68.
13. Kalff V, Duong C, Drummond EG, Matthews JP, Hicks RJ. Findings on 18F-FDG PET scans after neoadjuvant chemoradiation provides prognostic stratification in patients with locally advanced rectal carcinoma subsequently treated by radical surgery. *J Nucl Med*. 2006;47(1):14–22.
 14. Capirci C, Rampin L, Erba PA, Galeotti F, Crepaldi G, Banti E, et al. Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Oct 1;34(10):1583–93.
 15. Calvo FA, Cabezón L, González C, Soria A, La Mata de D, Gomez-Espi M, et al. (18)F-FDG PET bio-metabolic monitoring of neoadjuvant therapy effects in rectal cancer: focus on nodal disease characteristics. *Radiother Oncol*. 2010 Nov;97(2):212–6.
 16. Calvo FA, Sole CV, La Mata de D, Cabezón L, Gomez-Espi M, Alvarez E, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):657–67.
 17. Calvo FA, Domper M, Matute R, Martínez-Lázaro R, Arranz JA, Desco M, et al. 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Feb 1;58(2):528–35.
 18. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ*. 1991 Jun 22;302(6791):1501–5.
 19. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct 1;69(10):613–6.
 20. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 Jun 28;1(8496):1479–82.
 21. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet*. 1986 Nov 1;2(8514):996–9.
 22. Elkind M, Moses W. Radiation Response of Mammalian Cells Grown in Culture: VI. Protein, DNA, and RNA Inhibition during the Repair of X-Ray Damage. *Radiation Research*. 1967;31(1):156–73.
 23. Foye L. The Modification of Radiosensitivity. *Cancer Prog*. 1962 Feb 28;92:203–20.

24. Donatelli L. [Radiation-sensitizing and radiation-protective drugs. V]. Clin Ter. 1963 Mar 31;24:487-515.
25. Carney DN, Mitchell JB, Kinsella TJ. In vitro radiation and chemotherapy sensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer and its large cell morphological variants. Cancer Res. 1983 Jun 1;43(6):2806-11.
26. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma. N Engl J Med. 1985;312(23):1465-72.
27. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991 Mar 14;324(11):709-15.
28. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med. 1994 Aug 25;331(8):502-7.
29. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst. 1988 Mar 2;80(1):21-9.
30. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst. 2000 Mar 1;92(5):388-96.
31. National Institute of Health. "Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer." *NIH Consensus Statement* 8 (1990): 1-25.
32. Gérard A. EORTC clinical trial for the treatment of rectal cancer using surgery, radiotherapy and chemotherapy. Postoperative and delayed complications. In: Gérard A, editor. Progress and Perspectives in the Treatment of Gastrointestinal Tumors. Oxford: Pergamon Press; 1981. pp. 76-82.
33. Gérard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pène F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Ann Surg. 1988 Nov 1;208(5):606-14.
34. The evaluation of low dose pre-operative X-ray therapy in the management of operable rectal cancer; results of a randomly controlled trial. Br J Surg. 1984;71(1):21-5.
35. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997 Apr

- 3;336(14):980-7.
36. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001 Aug 30;345(9):638-46.
 37. Francois Y, Nemoz JC, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug 1;17(8):2396.
 38. Allal AS, Bieri S, Bründler M-A, Soravia C, Gertsch P, Bernier J, et al. Preoperative hyperfractionated radiotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase I-II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Nov 15;54(4):1076-81.
 39. Movsas B, Hanlon AL, Lanciano R, Scher RM, Weiner LM, Sigurdson ER, et al. Phase I dose escalating trial of hyperfractionated pre-operative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Aug 1;42(1):43-50.
 40. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, Hanna N, Yuen A, Nichols C, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):650-5.
 41. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, Oza AM, Cummings B, Pond GR, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):709-16.
 42. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Jul;284(8):1008-15.
 43. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001 Oct 20;358(9290):1291-304.
 44. Gérard J-P, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin M-T, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5.
 45. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Sep 14;355(11):1114-23.
 46. Ceelen WP, van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation

- versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. 2009;(1):CD006041.
47. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer. 1995 May 1;75(9):2269–75.
 48. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B, Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. Cancer. 2001 Aug 15;92(4):896–902.
 49. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. 2006 Oct;93(10):1215–23.
 50. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. Br J Surg. 2010 Apr;97(4):580–7.
 51. Siegel R, Burock S, Wernecke K-D, Kretzschmar A, Dietel M, Loy V, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. BMC Cancer. 2009;9:50.
 52. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with t3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. J Clin Oncol. 2012 Nov 1;30(31):3827–33.
 53. Bujko K. Short-Course Preoperative Radiotherapy for Low Rectal Cancer. J Clin Oncol. 2013 Apr;31(14):1799.
 54. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. Dis Colon Rectum. 1997 Feb;40(2):131–9.
 55. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1731–40.
 56. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. J Clin Oncol. 2009

Nov 1;27(31):5124–30.

57. Cantero-Muñoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Jul 28;306(2):121–33.
58. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treatment Reviews*. 2010 Nov;36(7):539–49.
59. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol*. 2013 Mar;22(1):22–35.
60. Calvo FA, Gómez-Espí M, González-Sansegundo C, Serrano J, Couselo L, Erquiaga I, et al. Rectal Cancer Improved Outcome with Preoperative Chemoradiation + Intraoperative Presacral Electron Boost: 15 Years Results of Practice-based Adjuvant (Neo) Institutional Program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier Inc; 2009 Nov 1;75(S):S263–4.
61. Calvo FA, Gómez-Espí M, Diaz-Gonzalez JA, Cantalapiedra R, Marcos P, Alvarado A, et al. Pathologic downstaging of T3-4Nx rectal cancer after chemoradiation: 5-fluorouracil vs. Tegafur. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Dec 1;51(5):1264–70.
62. Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-González JA, Gomez-Espi M, Lozano E, Garcia R, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol*. 2006 Jul 1;17(7):1103–10.
63. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin. Oncol*. 1993 Oct;20(5):506–19.
64. Calvo FA, Santos JA, Lozano MA. Early IORT Experience in a Public University Hospital in Spain: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). In: Vaeth JM, editor. *Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer*. Karger Publishers. Basel: *Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer*; 1997. pp. 76–9.
65. Azinovic I, Calvo FA, Santos M, Aristu J, Martínez-Monge R, Ortiz de Urbina D. Intense local therapy in primary rectal cancer: multi-institutional results with preoperative chemo-radiation therapy plus IORT. Spanish Group of IORT. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31:196–9.
66. Calvo FA, Gomez-Espi M, Diaz-González JA, Alvarado A, Cantalapiedra R, Marcos P, et al. Intraoperative presacral electron boost following

- preoperative chemoradiation in T3-4Nx rectal cancer: initial local effects and clinical outcome analysis. *Radiother Oncol*. 2002 Feb;62(2):201–6.
67. Eble MJ, Lehnert T, Herfarth C, Wannenmacher M. IORT as adjuvant treatment in primary rectal carcinomas: multi-modality treatment. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31:200–3.
 68. Valentini V, Cellini N, De Santis M, Turriziani A, Sofo L, Ratto C, et al. Chemoradiation therapy and IORT in locally advanced rectal cancer: preliminary results in 36 patients. *Front Radiat Ther Oncol*. 1997;31:213–6.
 69. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, Kaufman DS, Daly WJ. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg*. 1998 Aug;228(2):194–200.
 70. Mak RH, McCarthy EP, Das P, Hong TS, Mamon HJ, Hoffman KE. Adoption of preoperative radiation therapy for rectal cancer from 2000 to 2006: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Patterns-of-Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul 15;80(4):978–84.
 71. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Feb 1;37(3):601–14.
 72. Diaz-González JA, Calvo FA, Cortés J, La Mata de D, Gomez-Espi M, Lozano MA, et al. Preoperative chemoradiation with oral tegafur within a multidisciplinary therapeutic approach in patients with T3-4 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1378–84.
 73. Huber FT, Stepan R, Zimmermann F, Fink U, Molls M, Siewert JR. Locally advanced rectal cancer: resection and intraoperative radiotherapy using the flab method combined with preoperative or postoperative radiochemotherapy. *Dis Colon Rectum*. 1996 Jul;39(7):774–9.
 74. Mannaerts GH, Martijn H, Crommelin MA, Dries W, Repelaer van Driel OJ, Rutten HJ. Feasibility and first results of multimodality treatment, combining EBRT, extensive surgery, and IOERT in locally advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 May 1;47(2):425–33.
 75. Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001 Dec;44(12):1749–58.
 76. Pacelli F, Di Giorgio A, Papa V, Tortorelli AP, Covino M, Ratto C, et al. Preoperative radiotherapy combined with intraoperative radiotherapy improve results of total mesorectal excision in patients with T3 rectal

- cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004 Feb;47(2):170-9.
77. Serrano J. Neoadjuvant chemoradiation with or without presacral IOERT boost in rectal cancer: local impact in long-term outcomes. *Rev Cancer*. 2008 Feb 29;22:46-7.
 78. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3687-94.
 79. Roeder F, Treiber M, Oertel S, Dinkel J, Timke C, Funk A, et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr 1;67(5):1381-8.
 80. Kusters M, Valentini V, Calvo FA, Krempien R, Nieuwenhuijzen GA, Martijn H, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. *Ann Oncol*. 2010 Jun 1;21(6):1279-84.
 81. Rutten H. Treatment of locally advanced rectal cancer by intraoperative electrobeam radiotherapy containing multimodality treatment, results of an European pooled analysis. *Rev Cancer*. 2008 Feb 29;:45-6.
 82. Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1;80(2):483-91.
 83. Dubois J-B, Bussieres E, Richaud P, Rouanet P, Bécouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: Results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol*. 2011 Mar;98(3):298-303.
 84. Yeo S-G, Kim DY, Park JW, Oh JH, Kim SY, Chang HJ, et al. Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1;82(2):e193-9.
 85. Kusters M, Holman FA, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, Creemers G-J, Daniels-Gooszen AW, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol*. 2009 Aug 1;92(2):221-5.
 86. Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, et al. Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe? *Colorectal Dis*. 2012 Jan;14(1):71-8.

87. Kim Y-W, Kim N-K, Min B-S, Huh H, Kim J-S, Kim J-Y, et al. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients. *J Surg Oncol*. 2009 Jan 1;99(1):58-64.
88. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001. pp. 583-96.
89. Heimann TM, Szporn A, Bolnick K, Aufses AH. Local recurrence following surgical treatment of rectal cancer. Comparison of anterior and abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 1986 Dec;29(12):862-4.
90. Karanjia ND, Schache DJ, North WR, Heald RJ. "Close shave" in anterior resection. *Br J Surg*. 1990 May;77(5):510-2.
91. Fitzgerald TL, Brinkley J, Zervos EE. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011 Nov;213(5):589-95.
92. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1990 Jul 1;66(1):49-55.
93. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer*. 1994;30A(11):1602-6.
94. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet*. 1996 Dec 14;348(9042):1605-10.
95. Kusters M, Marijnen CAM, van de Velde CJH, Rutten HJT, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol*. 2010 May 1;36(5):470-6.
96. Calvo FA, Rivas F, Sole CV, Gómez-Espí M, Herranz R, Valle E, et al. Post-chemoradiation anastomotic recurrence in locally advanced rectal cancer: no increased risk associated with distal margin. *Clin Transl Oncol*. 2013 Oct 16.
97. Matsuda K, Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Oku Y, Yamaue H. Clinicopathological features of anastomotic recurrence after an anterior resection for rectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Mar;395(3):235-9.
98. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal

- Cancer Following Anastomotic Leak. *Ann Surg.* 2011 May;253(5):890–9.
99. de Calan L, Gayet B, Bourlier P. Cirugía del cáncer de recto mediante laparotomía y laparoscopia. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica.* Paris: Elsevier SAS; 2004.
 100. Dulk den M, Marijnen CAM, Collette L, Putter H, Pählman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009 Sep;96(9):1066–75.
 101. Harris LJ, Phillips BR, Maxwell PJ, Isenberg GA, Goldstein SD. Outcomes of low anterior resection anastomotic leak after preoperative chemoradiation therapy for rectal cancer. *Am Surg.* 2010 Jul;76(7):747–51.
 102. McMillan DC, McArdle CS, Morrison DS. A clinical risk score to predict 3-, 5- and 10-year survival in patients undergoing surgery for Dukes B colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010 Sep 28;103(7):970–4.
 103. Archampong D, Borowski DW, Dickinson HO. Impact of surgeon volume on outcomes of rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2010 Dec;8(6):341–52.
 104. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2012 Mar;19(3):801–8.
 105. Yeo S-G, Kim DY, Kim TH, Chang HJ, Oh JH, Park W, et al. Pathologic Complete Response of Primary Tumor Following Preoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):998–1004.
 106. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010 Sep;11(9):835–44.
 107. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, et al. Postoperative Chemotherapy May Not Be Necessary for Patients With ypN0-Category After Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006 Sep;49(9):1284–92.
 108. Kusters M, Beets GL, van de Velde CJH, Beets-Tan RGH, Marijnen CAM, Rutten HJT, et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg.* 2009 Feb 1;249(2):229–35.
 109. de Ciencias Médicas AYL, editor. Caso de Lupus curado con rayos Roentgen. Barcelona; 1900.

110. Medina R, Casas F, Calvo FA. Radiation oncology in Spain: historical notes for the radiology centennial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Jul 15;35(5):1075-97.
111. Casas F, Ferrer F, Calvo FA. European historical note of intraoperative radiation therapy (IORT): a case report from 1905. *Radiother Oncol*. 1997 Jun;43(3):323-4.
112. Ratera J. El estado actual de la radiología en España. *Terapia*. 1910 Mar 5;2:699-708.
113. Pinós T. Necessitat que el radiòleg sigui un especialista. *Med Fisica*. 1935 Mar 5;2:7-10.
114. Wilson J, Chahbazian C. Penrose Cancer Hospital 1949-1974: A quarter century of achievement—A tribute to Juan A. del Regato MD. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Feb 20;15:1475-83.
115. SBU - The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Radiotherapy for cancer Volume 2: a critical review of the literature. *Acta Oncol*. 1996 Feb 20;35 (Suppl 6).
116. de Chaisenmartin C, Penna C, Goere D et al. Presentation and prognosis of local recurrence after total mesorectal excision. *Colorectal Dis*. 2009; 11:60-66.

RESUMEN EN INGLÉS

8. RESUMEN EN INGLÉS

BACKGROUND AND PURPOSE

During the last decade, treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) has improved significantly in terms of local control and overall survival. Total mesorectal excision (TME) has contributed to multimodal treatment, in which preoperative chemoradiation has shown unquestionable value in downsizing, downstaging, and local control promotion.

Depending on tumor stage, type of treatment, and surgical technique, it is estimated that 5-25% of patients develop an uncontrollable pelvic recurrence. The intrapelvic anatomical patterns of local recurrence reveal the presacral space as the site with highest risk for local failure. This finding is important when attempting to evaluate risk of local progression. Anastomotic recurrence after radical sphincter-preserving surgery preceded by neoadjuvant therapy is an uncommon event that merits further assessment.

We analyze the local effects related to of preoperative pelvic chemoradiation on the risk of anastomotic recurrence in patients with LARC who have undergone sphincter-preservation surgery followed by intraoperative electron radiotherapy (IOERT) administered to the presacral area.

MATERIAL AND METHODS

From 4/95 to 1/08, 180 cT3-4 or cN+ patients treated with neoadjuvant chemoradiation underwent radical sphincter-preserving surgery.

Treatment protocol schedule

Preoperative radiotherapy involved delivery of 45–50.4 Gy over 5 to 6 weeks with conventional daily fractions of 1.8 Gy, 5 days per week. Concurrent chemotherapy consisted of 3 different consecutive regimens. Between 1995 and 1998, patients received 5-fluorouracil (FU), 500–1,000 mg/m² daily, on days 1–4 and days 21–24, administered as a 24-h continuous i.v. infusion. Between 1998 and 2008, patients received 400 mg of tegafur p.o. 3 times a day (every 8 hours) from day 1 to day 28 of radiotherapy, including weekends. From May 2001 to 2008, patients received 2 courses of induction FOLFOX-4 as part of a clinical

trial. A complete blood count was performed every week during preoperative chemoradiation. Patients underwent thoracic and abdominal CT and endorectal ultrasound 4 weeks after chemoradiation. Radical surgery was programmed 4 to 6 weeks after completion of preoperative chemoradiation. A total of 12 senior surgeons were involved in this mulitmodality program during the 13-year study period. There were no strict criteria for selection of the type of surgical procedure or safe distance to the distal margin, although patients who underwent sphincter preservation surgery (anterior resection, low anterior resection, ultralow anterior resection) were included in the present evaluation. There was no written record available regarding the practice of TME before 2001. Patients received an electron boost to the presacral space during the surgical procedure. The characteristics of our institutional IOERT program have been described previously (64, 66). Adjuvant chemotherapy with 4–6 courses of 5-FU (425 mg/m², bolus) together with leucovorin (20 mg/m²), on days 1–5 every 21 days, was administered following internal institutional protocols.

Histopathology

Pathologic examination of the surgical specimen was performed prospectively. The information recorded was as follows: macroscopic appearance of the lesion, 2-dimensional size, location in the rectal wall, and degree of circumferential involvement, together with macroscopic description of perirectal tissue status and distance to the superior and inferior rectal surgical margins. Detailed microscopy findings included tumor characteristics, cell grade, surrounding normal tissue reactions, and depth of tumor infiltration into the rectal wall. Data on number, size, and status of nodes were recorded, as were microscopic findings in radial and proximal-distal surgical margins. For histological examination, the entire intestinal segment bearing the residual lesion was serially sectioned into transverse slices and embedded in paraffin. This procedure allowed us to establish whether there was residual tumor and, when tumor tissue was identified, to estimate the amount of residual carcinoma present, its morphology, and its relationship to the mucosal ulcer. Categorization of pathologic findings after chemoradiation was based upon an estimation of the amount of residual cancer relative to the initial tumor.

Distal margin and response to neoadjuvant therapy

Based on the initial extension of the tumor, we analyzed whether the distal surgical section was calculated through the virtual initial extension of the rectal tumor (estimated as virtual intratumoral) using the following formula:

$$D = DBL - \left(\frac{D_{\max 1}}{2} - \frac{D_{\max 2}}{2} \right)$$

Where *DBL* is the distance between the limit of the residual tumor and the distal margin of resection, *D_{max1}* is the largest (*max*) dimension (*D*) of the tumor before preoperative treatment (measured by recto-colonoscopy, CT scan and/or pelvic MRI), and *D_{max2}* is the largest dimension of the residual tumor described by the pathologist. It is considered to be an intratumoral virtual section when the difference is less than or equal to zero ($D \leq 0$).

Anastomotic recurrence was defined as recurrence of the tumor present at the surgical junction of both rectal segments based on clinical, radiological, and histological diagnosis during follow-up. All patients with anastomotic recurrence were further studied individually using restaging procedures.

After surgery, follow-up included complete blood cell count, carcinoembryonic antigen titer, general biochemistry, chest X-ray, and an abdominal CT scan every 6 months for 5 years and annually thereafter. A colonoscopy was performed every year.

RESULTS

The tumor characteristics were as follows: adenocarcinoma; distance to the anal verge <5 cm (12.8%), in the 6 to 11 cm segment (75%) and >11 cm (12.2%); size (maximal clinical dimension), 1.2–13 cm (median 5 cm); and stage cT3 (87.7%), cN+ (59.4%). Neoadjuvant treatment included fluoropyrimidine-modulated pelvic radiotherapy with or without induction oxaliplatin. The dose administered was 45–50.4 Gy followed by a 10–15 Gy intraoperative presacral electron boost. The surgical procedures performed were anterior resection (AR) (40%), low AR (45.6%), and ultra-low AR (14.4%).

A downsizing effect was present in 83.3% of surgical specimens (median

size of maximal residual tumor dimension, 2.5 cm). T downstaging was achieved in 61.1% of patients and N downstaging in 42%. Category ypT0N0 was observed in 12.2% of patients. The distance from the lower limit of the residual lesion to the distal surgical margin was 0–10 mm in 22.2% of patients, 11–20 mm in 27.2%, 21–30 mm in 20.6%, and >31 mm in 30%. With a median follow-up of 41.1 months (0.36–143 months), anastomotic recurrence was diagnosed in 9 patients (5%). There was no statistical correlation with downstaging (T or N), downsizing effects, or with distance from the lower limit of the residual lesion to the distal margin. Virtual intratumoral surgical section was speculated from the pre-neoadjuvant T longitudinal dimension, in 44 patients (3 developed anastomotic recurrence; 6.8% vs 5.6%, $p=0.775$).

DISCUSSION

Effects of neoadjuvant chemoradiation: tumor response and local control

Further analysis of the natural history of rectal cancer in the context of multimodal therapy can help to improve treatment. Patterns of disease recurrence and impact on quality of life are important for the analysis of outcomes. Anastomotic recurrence has been suggested to have particular implications in early diagnosis and rescue treatment.

We were unable to find data on the topographic patterns of pelvic recurrence after an extensive literature analysis including randomized trials with a neoadjuvant chemoradiation component (44,49,55,78). Anecdotal reports from expert institutions show that the frequency of anastomotic recurrence of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation ranges from 5.8% to 11.8% (79,80).

Cancer-related events in the pelvic region have to be interpreted in the context of radiation effects induced by neoadjuvant treatment. Rectal cancer downstaging is measurable and affects patient outcome (82), while downsizing (median, 70.2%) is associated with favorable prognostic features such as ypN status, circumferential resection margins, disease-free and overall survival (84), and surgical decisions based on distance to the distal margin at the time of sphincter-preserving surgery (86).

Anastomotic recurrence: surgery

The largest published experience analyzing anastomotic recurrence and associated factors after TME compared a cohort of 38 patients with 876 patients who had undergone curative surgery (87). Advanced T stage (T3-4), microscopic involvement of the distal margin, and elevated carcinoembryonic antigen titers were significantly more common in the AR cohort. Distance to the distal margin less than 10 mm, and additional treatment values did not differ between the groups.

Comparison of the clinicopathological profile of anastomotic recurrence with that of recurrence at other pelvic sites shows less frequent elevation of carcinoembryonic antigen titer (0% vs 85%), fewer associated symptoms (13% vs 69%), and a much more favorable outcome (72.7% vs 26.4%, survival at 3 years; $p=0.005$). Median time to anastomotic recurrence or recurrence at other pelvic sites was similar (14 vs 12 months, respectively) (97).

The incidence of anastomotic recurrence in the context of quality TME practice was 2.7% in the Dutch trial (95). The addition of short-course radiotherapy decreased incidence to 0.7%. In the absence of radiotherapy, anastomotic resection was the second site for pelvic recurrence after the presacral area (25 vs 19 out of 704 patients). Considering that anastomotic recurrence is associated with sphincter-preserving surgery, the crude incidence was 5/18 in the radiotherapy arm (0.7%) and 19/33 (2.7%) in the TME arm (95).

Anastomotic recurrence: preoperative radiotherapy

Kusters et al (108) compared the incidence of anastomotic recurrence in the Netherlands (with or without preoperative radiotherapy) and Japan (no neoadjuvant treatment in a large proportion of patients who were T3-4 [51%] or N1-2 [41%]). The incidence of anastomotic recurrence was 2/379 (0.5 %) in the TME+radiotherapy group, 8/376 (2.1 %) in the group treated with TME alone, and 5/324 (1.6 %) in the group treated with surgery alone. The data suggest that preoperative radiotherapy can sterilize lateral extramesorectal tumor particles.

de Chaisemartin et al (116) described the topographic pattern and

prognosis of local recurrence of rectal cancer in the context of expert surgical practice for TME. A sample of 201 patients were treated and followed prospectively over 11 years. Anastomotic recurrence developed in 1/53 cases of stage I disease, 5/54 cases of stage II disease, 3/46 cases of stage III disease, and 0/24 cases of stage IV disease. Preoperative radiotherapy was administered to 65 patients (combined with continuous infusion 5-FU in 15). Compared with other types of pelvic recurrence (9 patients in total), anastomotic recurrence developed in 4 patients after preoperative treatment (1 in the pelvic recurrence group), was associated with more R0 rescue surgery (9/9 vs 2/9, $p=0.002$), and had a significant impact on death from cancer at 2 years (0/9 and 7/9 for anastomotic recurrence vs other pelvic recurrences, respectively, $p=0.002$). The favorable outcome of patients rescued from anastomotic recurrence supports the recommendation to attempt early diagnosis of this particular pattern of pelvic progression.

An extensive and updated review of a large institutional study (1140 patients) in Korea analyzing 38 patients with AR after TME (87) showed that distal margin involvement and advanced T stage (T3-4) were risk factors for anastomotic recurrence in the multivariate analysis. A distal margin ≤ 10 mm did not affect the incidence of anastomotic recurrence for patients receiving adjuvant chemoradiation (4.2% vs 4.1%). Patients receiving neoadjuvant chemoradiation had a recurrence rate of 7.2%. Mean \pm SD tumor diameter was smaller in the post-neoadjuvant group (3.8 ± 2.1 cm, range 1-12 cm, $p<0.001$), and the incidence of microscopic distal margin involvement was 0% in patients treated with surgery alone, 1% in patients treated with postadjuvant therapy, and 1.5% in patients treated with post-neoadjuvant therapy.

Anastomotic line biology and cancer outcome

The biology of the anastomotic suture line is associated with cancer outcome in patients with rectal cancer. Systematic reviews and meta-analyses have reported increased local recurrence and reduced survival following anastomotic leak, both in colon and rectal anastomosis (98).

Anastomotic recurrence: neoadjuvant chemoradiation

The present study was based on IOERT to the presacral space as an intensification component of optimized multimodal therapy. In the LARC model, IOERT has been reported to reduce the incidence of local recurrences within the target region to below 10% (57). The use of presacral IOERT can modify the topographic patterns of pelvic recurrence, thus increasing the evolutionary risk of nodal, anastomotic, or anterior pelvic structures that tend to recur over time (66,79,80). Of particular interest is the observation reported from the multi-institutional IOERT European experience that systemic adjuvant chemotherapy significantly improved pelvic control but not distant metastasis, although data were not specifically analyzed in terms of intrapelvic recurrence (80).

The optimal response to neoadjuvant chemoradiation is achievement of a ypT0N0 downstaging status. This particular response category is associated with a favorable long-term outcome, including lower propensity for local or distant recurrence and improved survival. Local recurrence rates range from 2.4% to 2.8% (105,106), with a lower incidence in patients undergoing low anterior resection and occasional late local recurrence (28% after 5 years follow-up) (107). None of the reports mentioned assessed the rate of anastomotic recurrence. One of the ypT0N0 patients in our series developed anastomotic recurrence.

Downsizing and downstaging have been associated with improved cancer-related outcome, including local control variables (82,84,86). In rectal cancer, the primary lesion is assumed to grow and expand 3-dimensionally in the rectal wall. After chemoradiation, remission is expected to be a combination of 3-dimensional regression and tissue repair. Nevertheless, small residual cancer cell networks are observed in downstaged rectal wall specimens. The decision to use a sphincter-preserving procedure depends on the response of the rectal wall. Calculation of the surgical distal section line in an initially involved rectal wall segment revealed that 44 patients were at risk for this event, although only 3 developed anastomotic recurrence. The low incidence of recurrence in the anastomotic line after neoadjuvant chemoradiation, even in high-risk scenarios such as intratumoral virtual distal section line, suggests that the biology of this tissue further protects from recurrence.

CONCLUSIONS

Anastomotic recurrence in patients with rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation is an infrequent event. Virtual intratumoral surgical section followed by anastomosis do not contribute to an excessive risk of recurrence.

These findings should contribute to the development of policies aimed at preserving the ano-rectal complex. Nevertheless, the inherent limitations of the present analysis (nonrandomized retrospective trial, limited number of patients with anastomotic recurrence, and methodological factors) warrant further confirmation of our findings in specifically designed clinical trials.

ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. EL DEVENIR DE LA RADIOTERAPIA EN LA ONCOLOGÍA MODERNA: UNA REFLEXIÓN PERSONAL

En noviembre de 1895 W.C. Roentgen descubría los rayos X. Sólo unos meses después, en marzo de 1896, un joven estudiante de medicina de Chicago de apenas 21 años de edad, Emil Grubbe, tuvo la inspiradora idea de emplear esos rayos X para tratar a una paciente con cáncer de mama que había sido mastectomizada y que presentaba una recidiva en la pared costal. Lo hizo en 18 sesiones diarias produciendo la primera respuesta local secundaria al uso de rayos X documentada en la historia de la medicina.

Desde sus principios las recién descubiertas radiaciones ionizantes fueron empleadas por los denominados “radiólogos” para obtener imágenes del organismo. Su uso terapéutico comenzó en manos de los dermatólogos y cirujanos quienes, por ser los principales proveedores de tratamientos en los pacientes con cáncer, se hicieron rápido con la técnica de aplicación de fuentes radiactivas (principalmente el radio) o de rayos X en los tejidos que exponían en sus intervenciones o directamente sobre las lesiones de la piel. En España, esta nueva corriente venida de centro Europa no iba a pasar de largo, hasta el punto de que ya en 1898 el Dr. L. Pombo y Sánchez presentaba en la Facultad de Medicina de Madrid su tesis doctoral con el título “Rayos Roentgen: Aplicaciones a la Medicina y a la Cirugía”. Sólo dos años después de esta tesis, se publicó la primera comunicación conocida sobre el primer tratamiento terapéutico con rayos X en España (109,110).

La progresión en el empleo de esta nueva forma de energía se hizo

patente en los años siguientes. Su uso en el tratamiento de neoplasias cutáneas se fue extendiendo por la vieja Europa, y nuestro país no se quedó fuera de estos avances. El descubrimiento del radio en 1902 por el matrimonio Curie, después de manipular ocho toneladas de pechblenda, abrió un nuevo campo en la historia de la medicina: la curieterapia (hoy conocida como braquiterapia). Consiste en aplicar directamente sobre las lesiones un material radiactivo durante un tiempo determinado para conseguir la curación de la enfermedad en cuestión. Por eso, su aplicación comenzó en el ámbito de la dermatología: especialidad en la que las lesiones y el efecto de la radiación sobre éstas se podía observar y medir con cierta facilidad. En España tenemos constancia del empleo de estas fuentes ya desde 1905. Como era de esperar, rápidamente se extendió su empleo en los quirófanos de cirujanos que entendían que de alguna manera esas radiaciones podían mejorar el resultado de la extirpación.

Con el tiempo se desarrolló una biología de las radiaciones de forma empírica, quedando claro que la roentgenoterapia suponía una ciencia y un arte, y que la distribución, la dosis y la tasa a utilizar eran factores críticos que necesitaban algo más que una comprensión superficial. En paralelo, la teleterapia avanzaba con el kilovoltaje y más tarde con las máquinas de supervoltaje. El tamaño de estas máquinas de tratamiento y la necesidad de comprender la dosis y el fraccionamiento necesarios para un buen resultado clínico pusieron el campo de la radioterapia más allá del alcance de los cirujanos, que se decantaban más por las evoluciones en las técnicas quirúrgicas.

En este sentido, España fue un país que desde muy temprano vio en la Roentgenología una ciencia que requería de un marco docente propio para ser

divulgada con rigor. Así el catedrático de Terapéutica de la Facultad de Medicina de Barcelona, Dr. V. Carulla i Margenat, ya incluyó ocho conferencias teórico-prácticas sobre esta ciencia en el curso de 1907-1908. Un año después tuvo lugar en esta misma ciudad el V Congreso Internacional de Electrología y Radiología Médica. En él se divulgaron los últimos avances médicos en las aplicaciones de las radiaciones. Entre ellas destacan las aportaciones del Dr. Comas (Fig. 1) defendiendo el uso terapéutico de los rayos X de forma fraccionada – en contraposición a los defensores del empleo de dosis intensas, o lo que hoy denominaríamos únicas o hipofraccionadas – y sus resultados en el tratamiento de las enfermedades malignas, definiendo por primera vez el papel que podían jugar en la terapéutica de estas enfermedades: radical, paliativo o adyuvante; también el Dr. Carrizo, el Dr. Prió (Fig. 2) y el Dr. Peset hicieron sus aportaciones en los campos de tumores cutáneos y ginecológicos (111).



Fig. 1. Dr. César Comas (1874-1956). El primer roentgenólogo español que inició el periodo empírico de la radioterapia.



Fig. 2. Dr. Agustí Prió (1873-1929). Primo y colaborador de C. Comas.

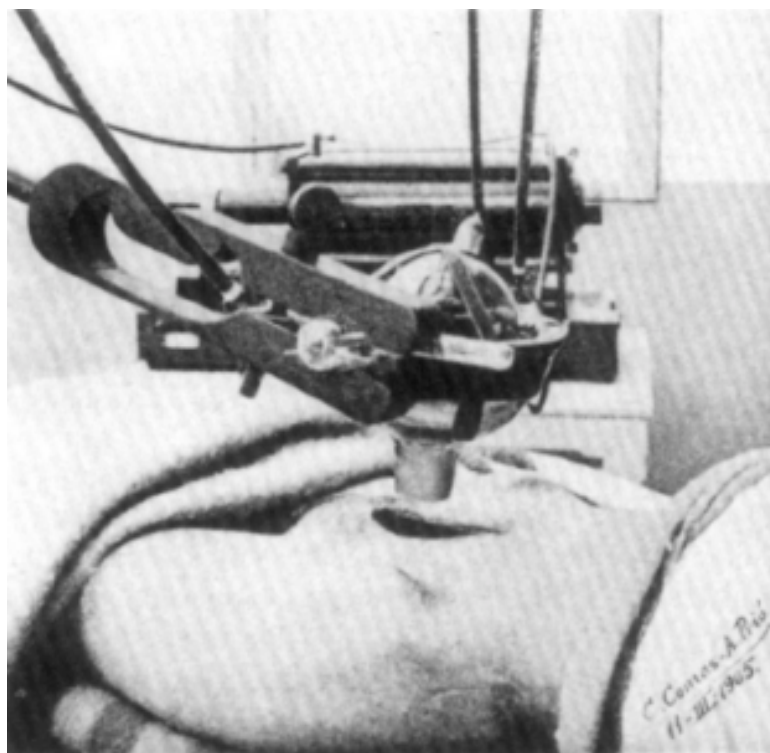


Fig. 3. Documento fotográfico de un caso clínico durante un tratamiento roentgen. Nótese en la esquina inferior derecha de la figura la fecha en que se hizo este tratamiento: 11 de marzo de 1905. Dres. Comas y Prió.

Fue un año después cuando el Dr. Ratera hizo el primer “dibujo” de la radiología en España (112). En este artículo se recogieron los avances que en la década anterior tanto habían hecho progresar a esta nueva ciencia y su aplicación en el campo de la medicina. También se enumeraban los centros que existían en nuestro país con este tipo de nuevas tecnologías.

En la segunda década del siglo XX, y continuando en las siguientes, surgieron dos escuelas en el seno de Europa: la francesa y la alemana. La variedad de las lesiones que se trataban (cutáneas, ginecológicas, ORL, etc.) así como el desarrollo de la braquiterapia y la teleterapia generaron vertientes a favor del fraccionamiento de la dosis total (escuela francesa) o al uso de dosis únicas empleando la técnica de fuegos cruzados (consistente en utilizar hasta 21 incidencias de campo según la localización, promulgada por la escuela alemana). En nuestro país ambas escuelas fueron defendidas por igual por diferentes médicos llegando a discusiones de gran interés científico que ayudaron al

desarrollo de la radioterapia.

Justo en esta época, segunda-cuarta década del siglo XX, fue cuando comenzaron las primeras campañas de lucha contra el cáncer. La Liga Española contra el Cáncer, fundada en Madrid en 1924 como filial de la Liga Franco-Anglo-Americana, surgía justificada por el aumento de la tasa de neoplasias ocurrida en los años anteriores. Entre sus objetivos estaban la prevención, con campañas contra el alcohol y el tabaco, y el tratamiento de la enfermedad ya diagnosticada. A la par, y unos años más tarde (1931), se funda la Sociedad Española de Electrología y Radiología Médica (SEREM) que desaparece en 1939 al hipertrofiarse el aspecto diagnóstico frente al terapéutico. Durante esta época surgen las primeras voces que defienden la necesidad de la especialización en radioterapia para dedicarse a ella (113). Por desgracia la Guerra Civil y la posterior Guerra Mundial que asoló al viejo continente supusieron una influencia negativa que ocasionó un parón en el desarrollo de nuestra especialidad en España y nuestros países vecinos. No fue hasta 1945 cuando se refundó la SEREM, surgiendo al poco la revista *Radiológica-Cancerológica. Revista Ibérica de Ciencias Médicas*, desde donde se dio difusión a los avances obtenidos en nuestra especialidad.

Por los años cuarenta y cincuenta, muchos radiólogos norteamericanos comenzaron a rotar entre 6 y 9 meses en radiología terapéutica o solicitaron una beca de duración equivalente para obtener el certificado no sólo para el diagnóstico, sino también para la terapéutica (radiología general). A pesar de ello, al final de la Segunda Guerra Mundial, no había más de 50 radioterapeutas a tiempo completo en los Estados Unidos y la mayoría de ellos adquirieron su

capacitación en Francia o el Reino Unido. El número se incrementó lentamente en la década posterior. En 1959, reconociendo esta deficiencia, el primer programa de residencia dedicado a oncología radioterápica fue estrenado en el Penrose Cancer Hospital, Colorado Springs, bajo la dirección del Dr. Juan Del Regato (114). También se creó una nueva sociedad, la American Society of Therapeutic Radiologists (ASTR, más tarde renombrada ASTRO), donde proporcionar un foro intelectual para esta especialidad emergente.

Los primeros programas de formación en esta nueva disciplina dejaban claro que el papel del especialista no se limitaba al conocimiento y al uso de las máquinas y los materiales generadores de radiaciones ionizantes. La relevancia de los aspectos técnicos no eran mayores que la importancia del conocimiento del cáncer: génesis, desarrollo y propagación, así como la morbilidad de los tratamientos empleados; pero además el cuidado del paciente en todas las fases de la enfermedad (incluyendo la atención terminal) y el estudio de los casos tratados llevaron a la oncología radioterápica a ganarse un lugar respetado entre la comunidad médica.

Durante las décadas siguientes, el oncólogo radioterápico jugaba un papel de Oncólogo Clínico (que aún hoy se mantiene en varios lugares del mundo como Reino Unido, Australia, Canadá, los países escandinavos, etc.) atendiendo al paciente integralmente desde el diagnóstico de su enfermedad hasta la atención paliativa terminal, pasando por el tratamiento integral del cáncer y de las morbilidades secundarias a estos tratamientos.

No obstante esto ha comenzado a cambiar en la última década. El avance de las tecnologías aplicadas a la radioterapia (IMRT, IGRT, radioterapia 4D, etc.)

ha tenido un efecto hipnotizador en los especialistas, los pacientes y la sociedad en su conjunto. El oncólogo radioterápico ha centrado su atención en el empleo de estas nuevas herramientas, abdicando en muchos casos sus responsabilidades clínicas en otros especialistas y convirtiéndose en un mero aplicador de dosis de radiación guiado por imagen. La presión a la que es sometido por los pacientes – que se informan a través de internet de todas las novedades tecnológicas –, por los directivos sanitarios – que invierten en nuevas máquinas como atracción para sus potenciales clientes –, y por los oncólogos médicos – que se arrogan el derecho a la prescripción de quimioterápicos y fármacos de reciente creación – han llevado a la oncología radioterápica a un punto de inflexión en su historia.

Es ahora cuando debe observarse el papel de la especialidad en la oncología moderna. El Consejo Sueco para la Evaluación de Tecnologías en Salud abordó el impacto de las diferentes terapias contra el cáncer hace más de 10 años (115). Este grupo encontró que entre los pacientes cuyo cáncer se cura, se calcula que el 49% fueron curados sólo con cirugía, el 40% con radioterapia sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, y el 11% con quimioterapia sola o combinada con otras terapias. En los últimos años, la tendencia ha sido utilizar (de forma concomitante en la mayoría de los casos) la radioterapia y la quimioterapia combinadas (o nuevos fármacos dirigidos) para mejorar el control de la enfermedad locorregional y la supervivencia. La radioquimioterapia mejora los resultados globales a través de dos mecanismos principales: la cooperación espacial (gracias a la actividad inicial de la quimioterapia en la enfermedad metastásica subclínica) y también a través del efecto radiopotenciador/radiosensibilizante de algunos fármacos (que sólo son eficaces cuando se administran coadyuvantes para el tratamiento físico

primario). La radioquimioterapia combinada también permite aumentar la tasa de conservación de órgano con radioterapia.

La evolución natural de una especialidad tecnológica es avanzar conforme lo hacen los componentes que la constituyen. Por eso de las bombas de cobalto y las máquinas de kilovoltaje, surgieron los aceleradores lineales de electrones de megavoltaje. A la planificación 2D con placas ortogonales siguió la planificación 3D con imágenes de TAC. Y a las inmovilizaciones mecánicas se han unido las cámaras de movimiento (para radioterapia 4D) y las imágenes de visión portal que incluyen muchos aceleradores y que consiguen reproducir los tratamientos a diario con una precisión nunca antes imaginada. Hoy vivimos la era de los tratamientos de alta precisión. Gracias a la intensidad modulada (IMRT) somos capaces de conformar las dosis en torno a los órganos diana reduciendo al máximo la dosis en los tejidos contiguos. Pero esta técnica no es nada si no se acompaña de un sistema de imagen guiada. Aunque seamos capaces de inmovilizar el cuerpo con artilugios muy sofisticados, el organismo vivo se mueve de manera autónoma por dentro. Por eso contar con sistemas que en el mismo acto del tratamiento son capaces de tomar imágenes que sirven para comparar la posición de las estructuras planificadas con las presentes en ese instante ayudan a reducir el margen de error, minimizando también la toxicidad de los órganos contiguos.

Hoy en día son muchas las casas fabricantes de máquinas de radioterapia las que añaden a esta filosofía de “mayor precisión-menor toxicidad” la variable del tiempo de tratamiento. En una sociedad en la que el cáncer es ya la principal causa de muerte, por delante incluso de las enfermedades cardiovasculares, se

espera que el número de personas que padezcan cáncer el día de mañana sea aún mayor que hoy. El diagnóstico precoz favorecerá cada vez más el empleo de tratamientos como la radioterapia y corresponderá a los oncólogos radioterápicos y a los gestores de los recursos, el ser lo más eficientes posible con estas tecnologías para obtener iguales o mejores resultados. Países desarrollados como Suecia, Holanda, Dinamarca, Reino Unido o Noruega, llevan años empleando técnicas de hipofraccionamiento (p.e. cáncer de recto, próstata, pulmón, etc.) y conceptos como la radiocirugía no se entienden sin el componente de sesión única. Un mayor rendimiento de una máquina no debe estar reñido con la calidad del tratamiento y por eso las nuevas máquinas acoplan dispositivos que las hacen más rápidas, precisas, seguras y eficientes.

Si bien es cierto que las indicaciones de la mayoría de estos nuevos avances aún están hoy en fase de investigación hay algo innegable: la reducción de los tiempos de tratamiento nos permiten no solo tratar más pacientes, sino hacerlo de manera más precisa pues el tiempo que ganamos en la brevedad del “disparo” de radiación lo invertimos en la verificación del posicionamiento y los desplazamientos requeridos para un mejor ajuste.

Pero el tiempo no es lo único que hemos ganado con los avances tecnológicos. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la precisión del tratamiento llega a reducir la dosis de los tejidos contiguos reduciendo, en teoría, los efectos indeseables del tratamiento. Esto lleva aparejado otro hecho cierto: el conseguir mayor precisión está motivando aumentar la dosis para los tratamientos basándonos en la idea de que más es mejor. A día de hoy son muchos los estudios que tratan de comparar las nuevas tecnologías con los

tratamientos estándar (la radioterapia tridimensional conformada) en dos aspectos fundamentales: respuesta y toxicidad. Y lo cierto es que vivimos un nuevo momento para nuestra especialidad, pues si conseguimos demostrar que podemos alcanzar dosis más elevadas sin por ello aumentar la toxicidad y mejorando la respuesta, habremos escrito una nueva página en la historia de la medicina.

En esta línea la mencionada radiocirugía se convirtió en el primer ejemplo de radioterapia de alta precisión. Ideada y desarrollada en 1949 por los Dres. Leksell y Larsson del Karolinska Institutet, no fue hasta la década de los 80 cuando la Facultad de Medicina de la Universidad de la Florida lo desarrolló para los aceleradores lineales de electrones que se estaban extendido por todo el mundo desde la década anterior. El Gammaknife, un precursor de esta tecnología, se diferenciaba por emplear aproximadamente 200 fuentes de Co^{60} . El fundamento científico en el que se basa la radiocirugía no es otro que la radioterapia estereotáxica: el empleo de un sistema de coordenadas tridimensional para localizar lesiones pequeñas que después serán tratadas con haces de radiación. Utilizando un marco extracraneal milimetrado se pueden localizar todo tipo de lesiones pudiendo, posteriormente, incidir en ellas desde cualquier ángulo alcanzando altas dosis con haces muy finos de radiación producidos por colimadores muy pequeños (micromultiláminas o conos). Gracias a la precisión de la localización, a la escasa movilidad del encéfalo y a los avances en imagen, se consiguen alcanzar dosis únicas muy elevadas sin apenas daños en los tejidos contiguos.

Pero este concepto de radioterapia estereotáxica craneal tenía una

principal desventaja: debido a la elevada dosis a administrar, no se podían tratar lesiones de más de 3 cm de diámetro. El problema tenía una solución simple pero de difícil ejecución: sólo hacía falta fraccionar la dosis, pero para ello había que reproducir el mismo sistema de inmovilización para todas las sesiones de tratamiento. Otra desventaja derivada de esta anterior era su imposibilidad para realizar tratamientos extracraneales. ¿Cómo tratar lesiones pequeñas con dosis altas en pulmón, hígado o retroperitoneo? La respuesta se encontró con los sistemas antes mencionados de arcoterapia, IMRT e IGRT.

Estas nuevas tecnologías permiten realizar tratamientos de radioterapia estereotáxica intra y extracraneal fraccionada o en sesión única en función de las aplicaciones que se dispongan. Gracias a la imagen guiada (IGRT) el problema de la reproducibilidad y control del movimiento y de la enfermedad se reduce al máximo, y con la intensidad modulada (IMRT) y la arcoterapia se consigue una conformación de dosis muy ajustada al tumor respetando los tejidos sanos colindantes. Estos avances nos han permitido lograr depositar altísimas dosis en tejidos minúsculos, favoreciendo el mejor control de la enfermedad y la calidad de vida.

Por otro lado, la braquiterapia siguió progresando a un ritmo más pausado. Su crecimiento en paralelo a las máquinas de teleterapia siempre se ha encontrado con un escollo: la habilidad técnica del especialista para llevarla a cabo. Mientras que un tratamiento convencional de radioterapia requiere de una habilidad intelectual pausada y meditada, la braquiterapia asume el papel quirúrgico de la especialidad en el que las decisiones son tomadas sobre la marcha previa planificación de un determinado tratamiento, sumando además el

componente personal de la habilidad. Todos los avances que se han producido en el campo de la braquiterapia han supuesto alcanzar más en profundidad y con más facilidad los lugares donde se quiere depositar la dosis de radiación. Pasando por los hilos de estroncio a las semillas de I^{125} , desde los años 80-90 se distinguen claramente dos tipos de braquiterapia en función de la dosis por unidad de tiempo que los materiales radiactivos emiten: alta tasa (HDR, que emplea principalmente Ir^{192}) y baja tasa (LDR, generalmente con semillas de I^{125}).

La braquiterapia es hoy una alternativa terapéutica clave en tumores radiosensibles que requieren de altas dosis de radiación y que de administrarlas de otra manera podrían suponer una elevada toxicidad para los tejidos colindantes.

El campo de acción de la braquiterapia alcanza hasta donde la mano del oncólogo radioterápico sea capaz de llegar a depositar la fuente de tratamiento. Cualquier localización que se nos ocurra puede ser subsidiaria de recibir tratamiento mediante braquiterapia y hoy son muchos los que abogan por una superespecialización de esta rama de la radioterapia para permitir a los interesados un conocimiento más profundo de este arte que se traduzca en unos mejores resultados terapéuticos.

Una variante conceptual de la braquiterapia y que puede llevarse a cabo tanto con fuentes radiactivas, como con aceleradores lineales empleando electrones, es la radioterapia intraoperatoria. Esta técnica consiste en el tratamiento directo en el mismo acto quirúrgico del lecho tumoral donde asentaba la enfermedad primaria. Aunque compleja de llevar a cabo por la alta

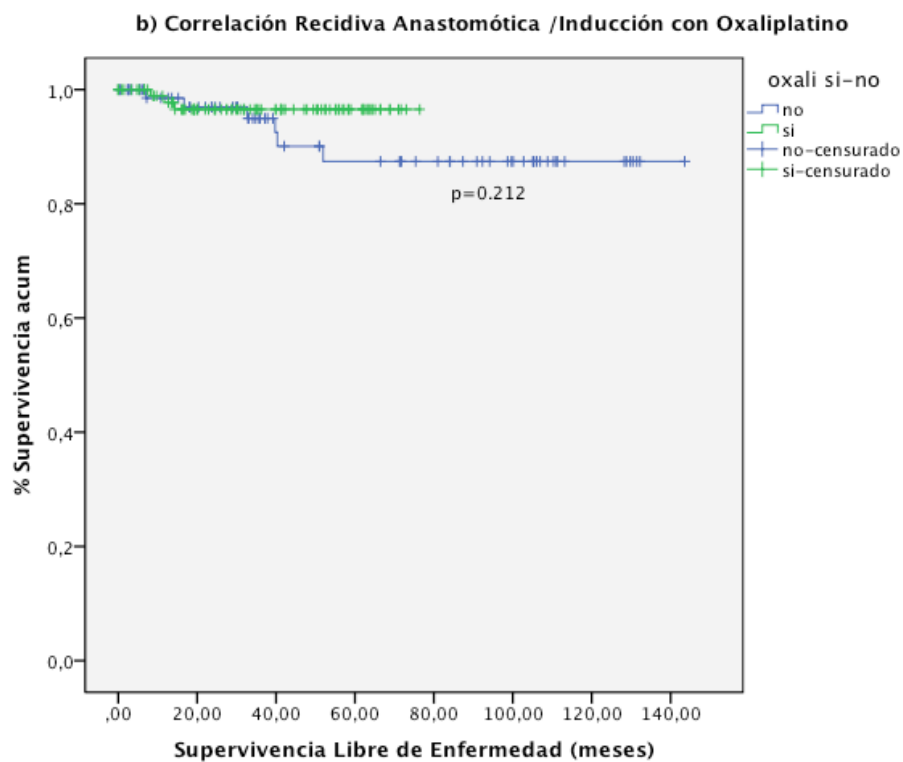
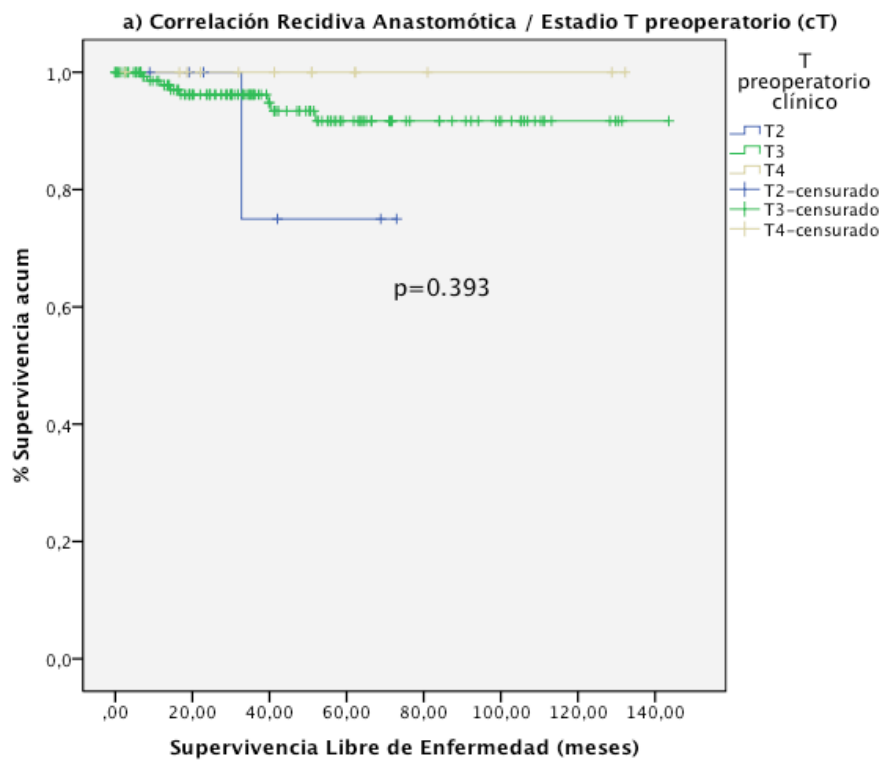
coordinación interdepartamental que requiere un tratamiento de este tipo, la radioterapia intraoperatoria es una de las técnicas de radioterapia más costo-efectivas.

El mayor conocimiento del cáncer ha supuesto una revolución en el abordaje del mismo. Hoy, en el año 2013, es difícil concebir terapias con una única herramienta (por muy avanzadas que sean), y nos congratulamos al hablar de la multidisciplinariedad del tratamiento. Pero cuando se trata de coordinar o imbricar las distintas disciplinas involucradas, surgen las dudas y las disputas. Nos olvidamos, en ocasiones, de que el último beneficiario de nuestras acciones es el paciente y pretendemos hacer valer nuestro criterio por encima de otros cuando nos corresponde actuar. Por eso es fundamental el papel de los comités oncológicos, ampliamente desarrollados en nuestro país. En ellos cabe la discusión argumentada de las distintas opciones terapéuticas, desarrollada por especialistas en la materia de todas las áreas implicadas, para conseguir un tratamiento lo más individualizado posible. Una vez alcanzado el consenso y expuesto al paciente para que tome la decisión que más le interese, cada especialista debe jugar el papel que el proceso requiera en el momento que a cada uno le corresponda. La coordinación del proceso lo marca la enfermedad, y ésta es la que decantará las necesidades de atención. Quien preste esta atención deberá estar preparado para darla a lo largo de todo el curso de la enfermedad y el oncólogo radioterápico está formado para cumplir esta misión.

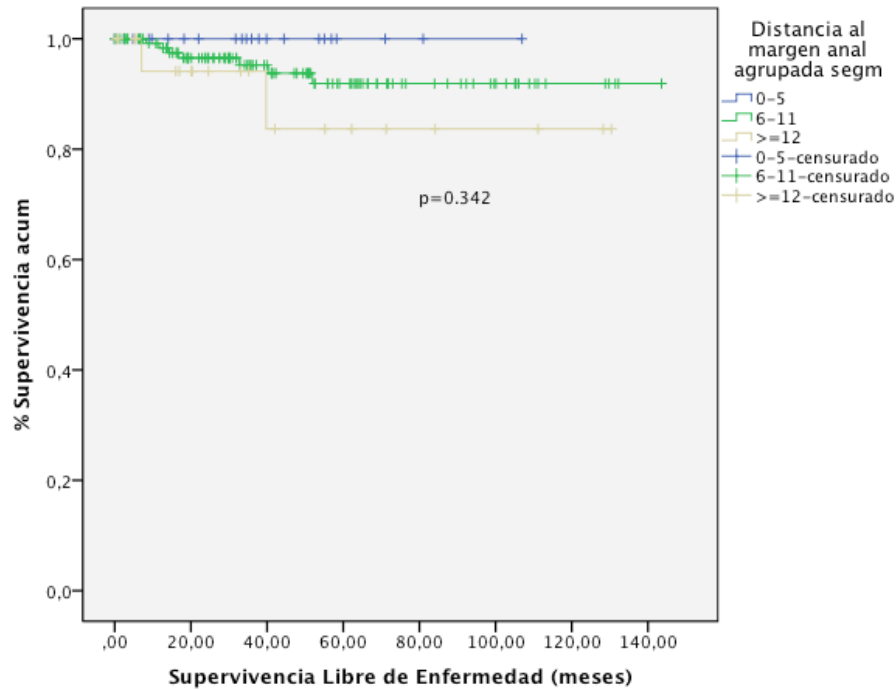
La Oncología Radioterápica del presente y del futuro ha de ocupar su lugar como una especialidad clínica con un marcado carácter tecnológico. Los avances ocurridos en los últimos años, y que seguirán prosperando, no deben ser

los protagonistas principales de nuestro día a día. La amplia formación recibida en áreas de atención médica y cuidados de las morbilidades producidas por los tratamientos oncológicos, así como el manejo de todo tipo de medicamentos empleados en la lucha contra el cáncer, otorgan a nuestra especialidad un lugar de excepción del que los pacientes no pueden prescindir. Olvidarnos de que en nuestras manos se encuentra una de las terapias más efectivas contra el cáncer y que su evolución constante en aras de mejorar los resultados nos corresponde evaluarla a nosotros, tampoco debe desaparecer de nuestro horizonte. Por eso la Oncología Radioterápica no puede más que crecer y desarrollarse en este momento de su historia porque cuenta con la tecnología que siempre quisimos y la base científica-clínica que siempre tuvimos.

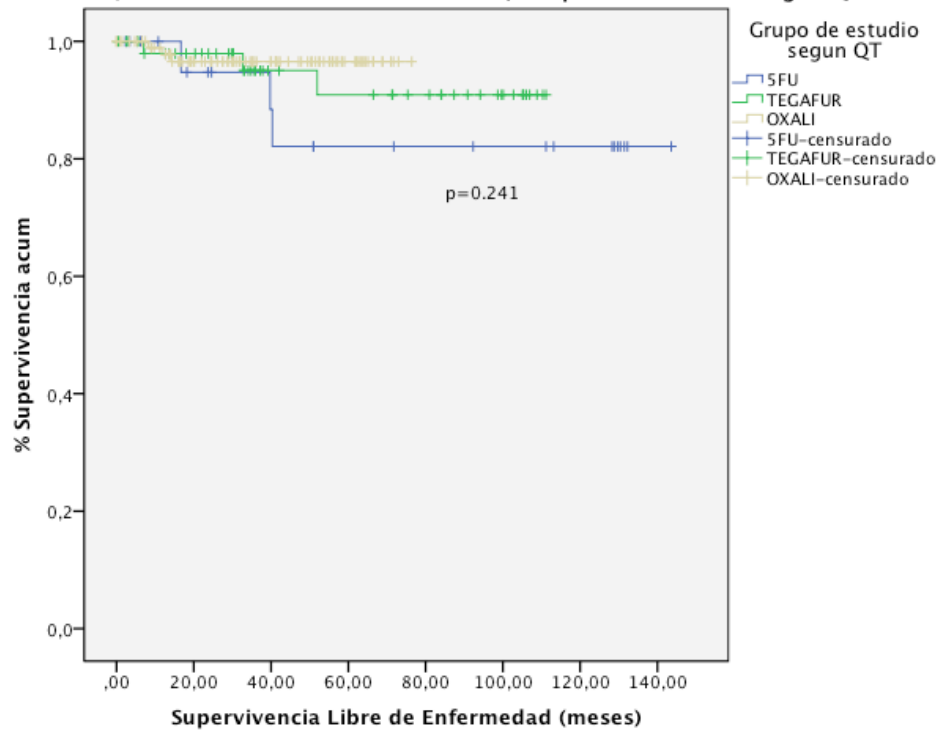
9.2. OTRAS GRÁFICAS Y ANÁLISIS PRACTICADOS

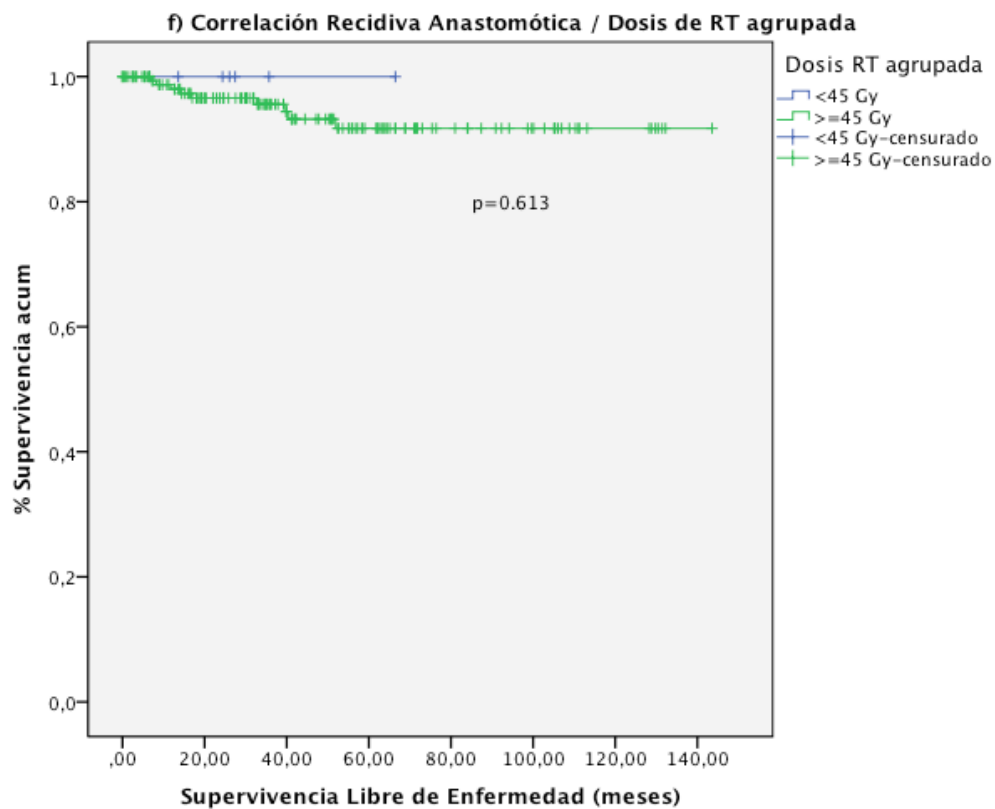
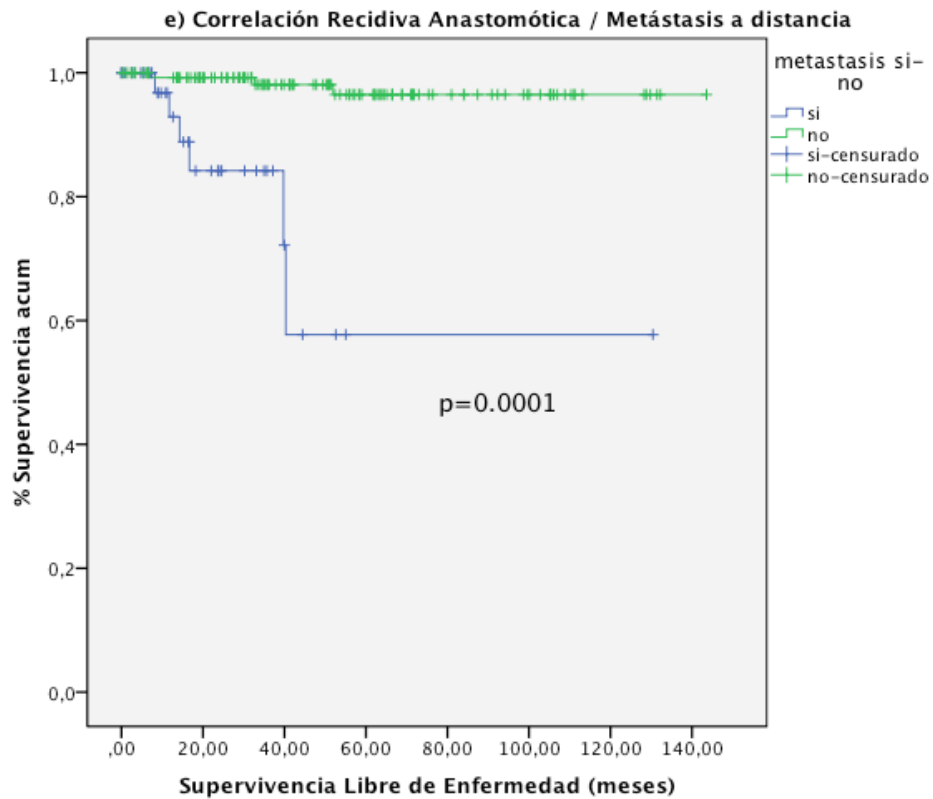


c) Correlación recidiva Anastomótica / Distancia al margen anal agrupada por segmentos

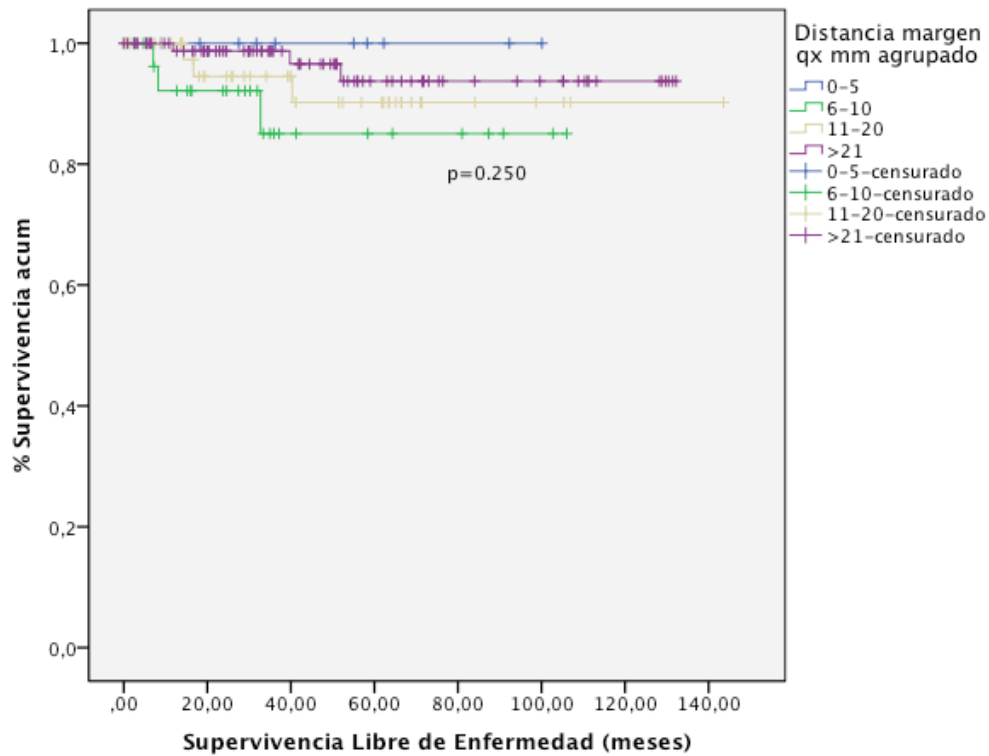


d) Correlación Recidiva Anastomótica / Grupo de tratamiento según QT

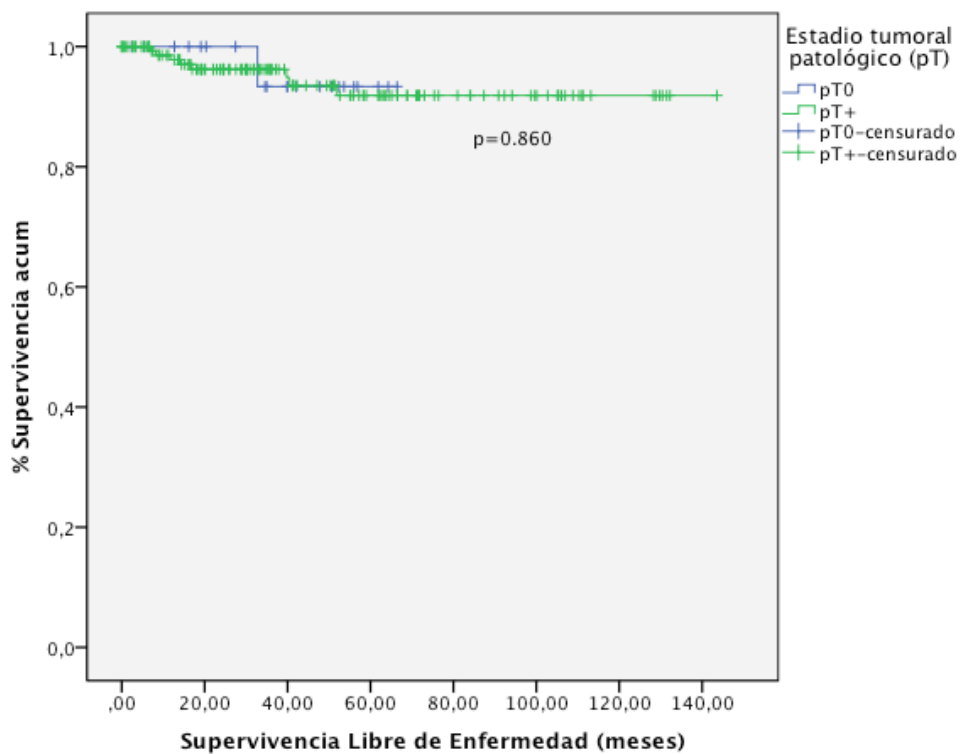




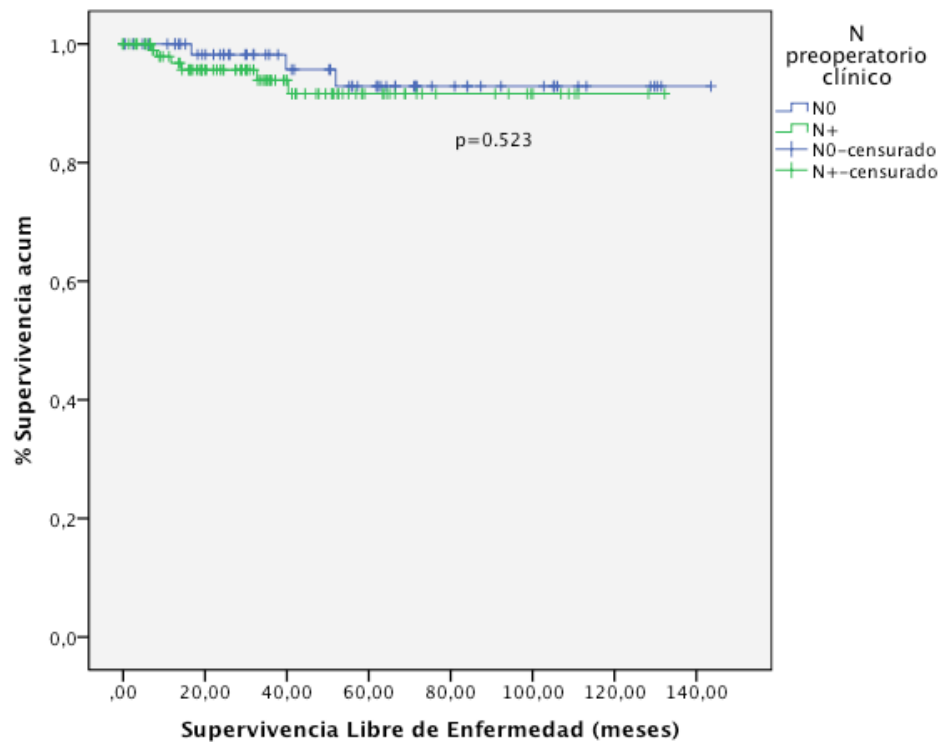
g) Correlación Recidiva Anastomótica / Distancia al margen quirúrgico agrupado (mm)



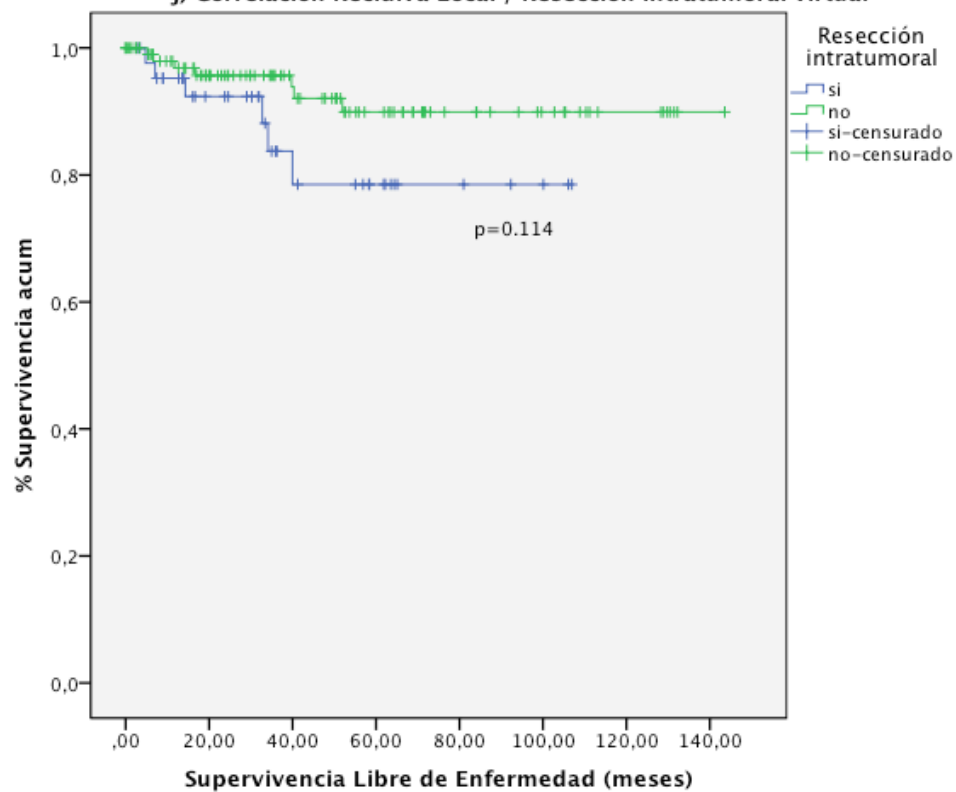
h) Correlación Recidiva Anastomótica / Estadío T postoperatorio agrupado (pT0-pT+)

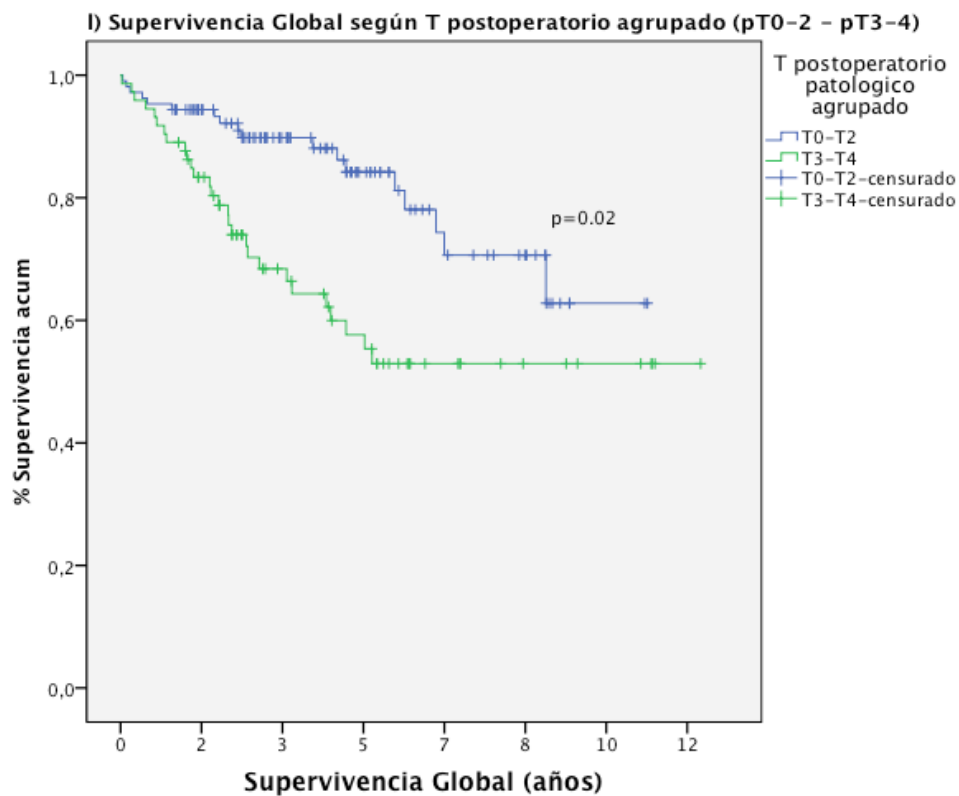
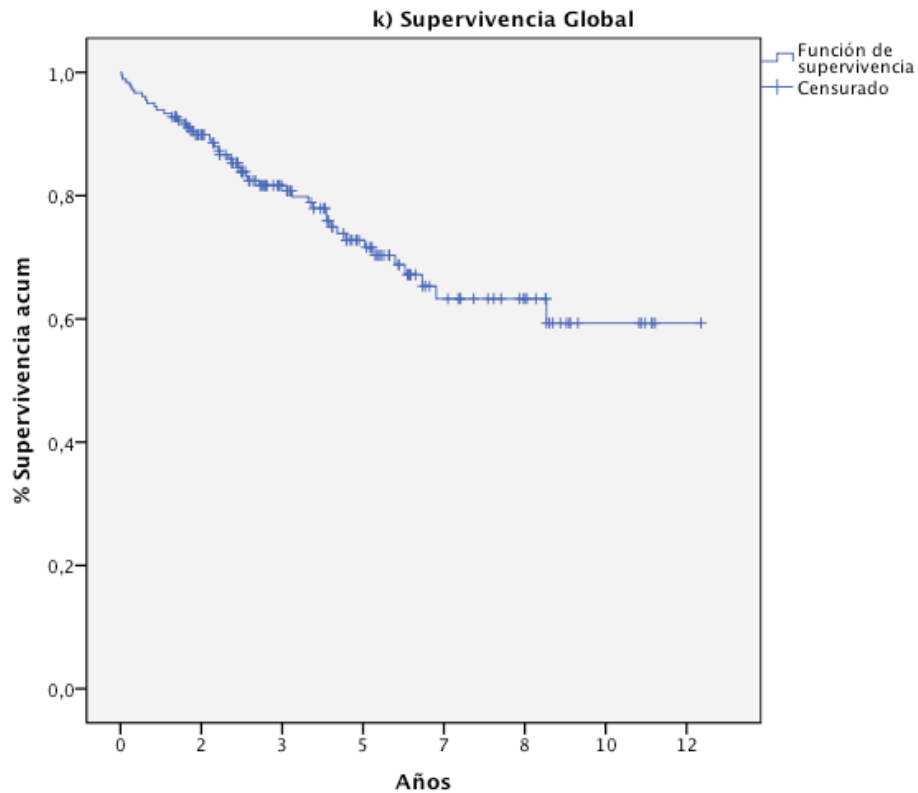


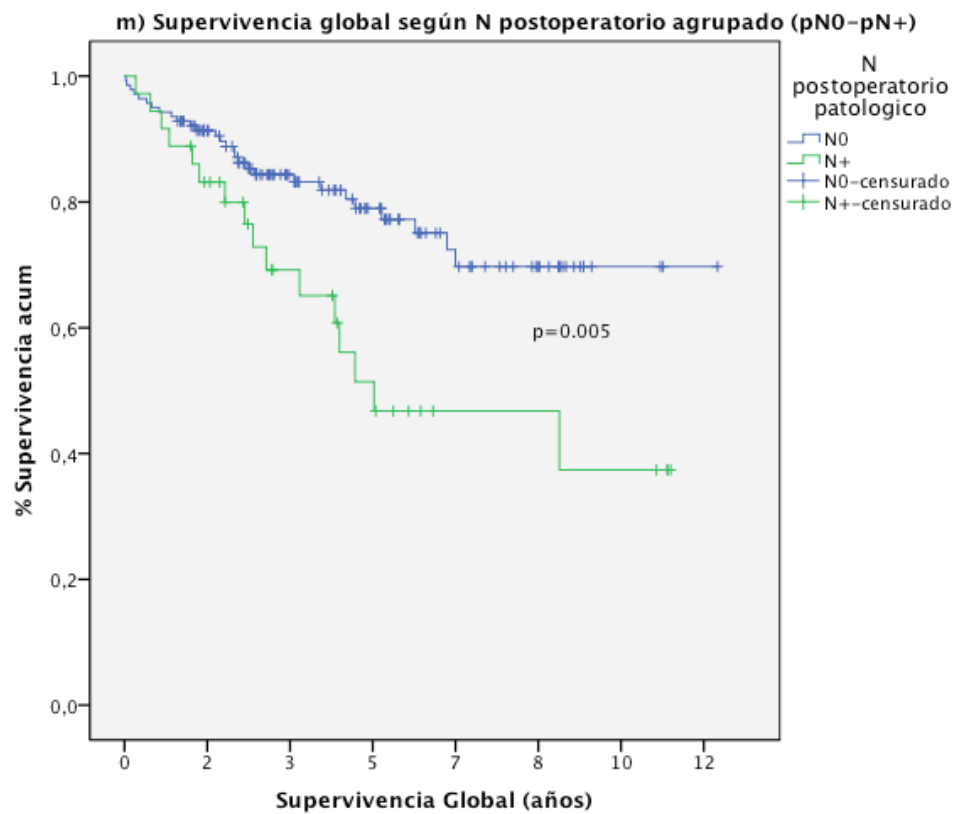
i) Correlación Recidiva Anastomótica / Estadío N preoperatorio agrupado (cN0-cN+)



j) Correlación Recidiva Local / Resección intratumoral virtual









In memoriam Prof. D. Ángel Nogales Espert